

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА РОССИИ
(ФГБУН ЮУрИБФ ФМБА РОССИИ)

На правах рукописи

Соколова Александра Борисовна

**Разработка и обоснование эффективных методов декорпорации хелатами
при поступлении соединений плутония в организм человека**

1.5.1. Радиобиология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель:

Романов Сергей Анатольевич,
к.б.н., директор ФГБУН
ЮУрИБФ ФМБА РОССИИ

Озерск – 2023

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1 Общие принципы ускорения выведения и снижения скорости отложения актинидов	8
1.2 Основные закономерности поведения актинидов (изотопов плутония и америция-241) в организме в присутствии хелата.....	11
1.3 Эффективность хелатотерапии при поступлении актинидов в организм ..	14
1.4 Обзор моделей поведения плутония в организме в присутствии хелата ..	26
1.5 Заключение.....	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	43
2.1 Этапы дозиметрического обследования при аварийном поступлении актинидов	43
2.2 Методы измерения, используемые при дозиметрическом обследовании в случае аварийного поступления актинидов.....	44
2.3 Статистические методы обработки данных	46
2.4 Специализированный программный код для реализации модели поведения плутония в присутствии пентацина.....	47
ГЛАВА 3. ОБЗОР СЛУЧАЕВ АВАРИЙНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ АКТИНИДОВ У РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК» ЗА ПЕРИОД С 2000 ПО 2020 гг.....	49
3.1 Структура случаев аварийного поступления актинидов у работников ПО «Маяк»	49
3.2 Анализ эффективности выполненных курсов хелатотерапии у работников ПО «Маяк»	53
3.3 Заключение	55
ГЛАВА 4. ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛИ ПОВЕДЕНИЯ ПЛУТОНИЯ В ОРГАНИЗМЕ В ПРИСУТСТВИИ ХЕЛАТА KONZEN ET AL.....	56
4.1 Верификация программного кода, реализующего модель Konzen et al.....	56
4.2 Валидация модели Konzen et al. на случаях аварийного поступления у работников ПО «Маяк»	58

4.3 Заключение	65
ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ОБЩИХ ПРИНЦИПОВ ДЕКОРПОРАЦИИ ПРИ ПОМОЩИ ХЕЛАТА ПЕНТАЦИН В СЛУЧАЕ ПОСТУПЛЕНИЯ ПЛУТОНИЯ В ОРГАНИЗМ.....	66
5.1 Обоснование выбора дозировки пентацина	66
5.2 Обоснование выбора кратности применения пентацина	72
5.3 Оценка эффективности пролонгированного курса декорпорации.....	79
5.4 Оценка эффективности оптимального пролонгированного курса декорпорации	87
5.5 Заключение	95
ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ ДЕКОРПОРАЦИИ ПЛУТОНИЯ ПРИ ПОМОЩИ ХЕЛАТА ПЕНТАЦИН.....	98
6.1 Неотложное применение пентацина.....	98
6.2 Отложенное применение пентацина	106
6.3 Дополнительные курсы декорпорации	107
6.4 Заключение	109
ВЫВОДЫ	111
СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СОКРАЩЕНИЙ	113
СПИСОК ТЕРМИНОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ.....	114
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	115

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В условиях производства по переработке плутония, несмотря на достигнутое улучшение радиационной обстановки на рабочих местах [1, 2, 3], не исключена вероятность ситуаций, приводящих к острому ингаляционному поступлению актинидов (изотопов плутония и америция-241) или их поступлению через поврежденные кожные покровы [4, 5, 6].

В настоящее время нормативно-методическая база дозиметрического обследования при нештатном (аварийном) поступлении актинидов включает ряд инструкций, рекомендаций и методических указаний, в том числе разработанных в ЮУрИБФ и при участии специалистов ЮУрИБФ [7, 8, 9, 10, 11, 12]. В МУ 2.6.1.034-2014 «Порядок взаимодействия предприятий Госкорпорации «Росатом» и органов и организаций ФМБА России при нестандартном (раневом) и аварийном ингаляционном поступлении изотопов плутония и америция-241» и МУ 2.6.1.027-09 «Организация обследований работников, подвергшихся облучению в результате поступления изотопов плутония и америция-241 через поврежденные покровы кожи» представлены требования для организации системы дозиметрического контроля при аварийном поступлении соединений плутония, в том числе разработана многоэтапная схема обследования, исходя из уровней поступления [10, 12]. В случаях повышенного поступления соединений плутония и америция в целях предупреждения радиационных поражений или уменьшения риска их возникновения применяют хелатные комплексы.

Хелатные комплексы (или хелаты, комплексные соединения, комплексоны) – это соединения хелантов (хелатообразующих лигандов, комплексонов) с металлами. Для ускорения выведения и снижения скорости отложения изотопов плутония и америция-241 в органах основного депонирования проводится курс хелатотерапии (комплексотерапии), при котором применяют кальций-натриевую соль диэтилентриаминпентауксусной

кислоты CaNa_3 -ДТПА (пентацин) как лечебный препарат [10, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].

В актуальных методических документах требования к методам декорпорации хелатами не устанавливаются [10, 11, 12]. По данным лаборатории №3 отдела радиационной безопасности и дозиметрии ЮУрИБФ за 2000-2020 гг. для работников ПО «Маяк», вовлеченных в ситуации, сопровождающиеся поступлением актинидов, были выполнены курсы хелатотерапии, продолжительность которых колебалась от 1 до 98 дней (от 1 до 59 инъекций) в зависимости от первичных оценок величины поступления.

Мировая практика организации обследований и лечения пострадавших с повышенными уровнями поступления актинидов показывает, что в случае высоких уровней поступления радионуклидов в организм курсы хелатотерапии могли проводиться в течение двух и более лет после поступления [24, 25, 26]. По информации лаборатории №3 отдела радиационной безопасности и дозиметрии ЮУрИБФ, за период с 2000 г. по 2020 г. декорпорация радионуклидов на этапе отдаленного обследования проводилась только в одном случае нештатного поступления. Причиной этого является отсутствие методик или практических рекомендаций, непосредственно касающихся порядка проведения декорпорации при помощи хелатов.

Целью данной работы является разработка и обоснование оптимальных методов декорпорации хелатами для ускорения выведения и снижения скорости отложения плутония в органах основного депонирования у персонала предприятий ядерно-топливного цикла.

В задачи исследования входило:

- проанализировать случаи аварийного поступления актинидов у работников ПО «Маяк», определить эффективность выполненных курсов декорпорации;
- выполнить обзор моделей поведения плутония в организме в присутствии хелата (ДТПА) и выбрать пригодную модель для теоретических расчетов;

- провести теоретические расчеты для обоснования оптимальных методов декорпорации плутония при помощи ДТПА;
- разработать оптимальную схему декорпорации при помощи Са-ДТПА (пентацина) в случае поступления плутония в организм на основании проведенных исследований и с учетом требований актуальных методических документов.

Научная новизна данной работы

Впервые была разработана и теоретически обоснована многоэтапная схема декорпорации плутония для снижения дозовой нагрузки в случаях повышенного поступления плутония в организм. Предложенная схема выведения плутония позволяет:

- уменьшать количество инъекций пентацина, получая тот же дозиметрический выигрыш;
- использовать различную дозировку пентацина в зависимости от уровней поступления;
- применять пролонгированную схему декорпорации.

Научно-практическая значимость

В практической деятельности специалистам служб радиационной безопасности предприятий Госкорпорации «Росатом» и лабораторий дозиметрии внутреннего облучения требуются четкие инструкции в случае выявления повышенных уровней поступления актинидов для оптимальных действий, направленных на уточнение полученной оценки и на оказание эффективных мер для снижения уровней облучения пострадавшего работника. Многоэтапная схема выведения плутония при помощи Са-ДТПА с соответствующими мероприятиями дозиметрического сопровождения позволит максимально эффективно выполнять действия по декорпорации, руководствуясь разработанными положениями и рекомендациями.

На защиту выносятся следующие положения:

- выполнена валидация модели поведения плутония в организме в присутствии хелата *Konzen et al.* на четырех случаях нештатного поступления плутония у работников ПО «Маяк»;
- выполнены теоретические расчеты с целью обоснования пролонгированной схемы декорпорации;
- разработана оптимальная пролонгированная схема выведения плутония в случае аварийного поступления с учетом рекомендаций методических документов, имеющейся в литературных источниках информации об успешных стратегиях лечения и результатов собственных расчетов.

Для апробации результатов исследования была оценена эффективность пролонгированного курса применения пентацина в случае поступления актинидов через поврежденные кожные покровы у работника ПО «Маяк».

На основе результатов работы были разработаны МР 17.065-2018 «Выполнение эффективного курса комплекснотерапии при остром поступлении актинидов в организм».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие принципы ускорения выведения и снижения скорости отложения актинидов

Основной целью защитных мер после выявления повышенного уровня поступления актинидов является снижение дозовой нагрузки для предупреждения радиационных поражений или уменьшения риска их возникновения [12, 15, 19, 20]. На рисунке 1 схематично представлены общие принципы декорпорации радионуклидов, к которым относятся:

- предотвращение отложения и перераспределения радионуклида в органах вторичного депонирования;
- выведение из органов и тканей, в которых материал уже успел отложиться.

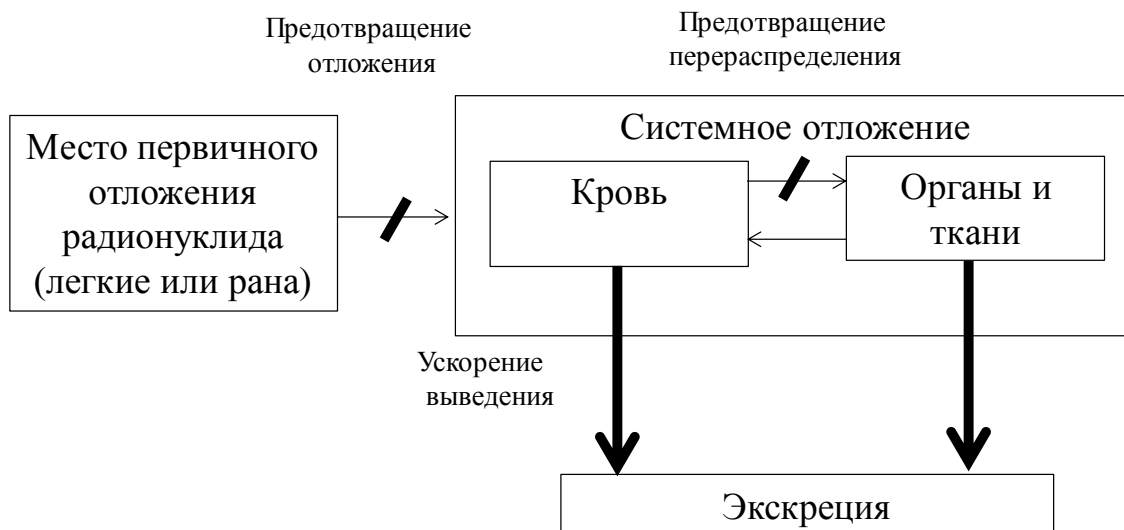


Рисунок 1 – Общие принципы декорпорации радионуклидов

Термин комплексоны предложен в 1945 году *Г. Шварценбахом*. По координационной теории Вернера, комплексное соединение состоит из центрального атома (иона; обычно иона металла) и координированных, то есть расположенных вокруг него, молекул или ионов, называемых лигандами. При

взаимодействии с ионом металла лиганд (комплексон/хелант) прочно захватывает ион металла. Образующиеся соединения ионов металлов с комплексонами называют комплексонатами или хелатами [27, 28]. Для того чтобы выполнять функцию противоядий (антидотов) при отравлении тяжелыми металлами, комплексоны должны отвечать некоторым требованиям. Они не должны, во-первых, быть токсичными, а во-вторых, подвергаться разложению или какому-либо изменению в биологической среде, их антидотное действие зависит от прочности образующегося металлокомплекса [29]. Синтез первых комплексонов относится к концу XIX в.

В случаях повышенного поступления соединений плутония, в качестве лечебного препарата, рекомендована к применению диэтилентриаминпентауксусная кислота (хелант *ДТПА*) (рисунок 2) в форме соединения кальция *Ca-ДТПА* (рисунок 3) или цинка (*Zn-ДТПА*) [10, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 22, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37]. При введении в организм *ДТПА* образует комплекс *Pu-ДТПА* по типу внутрикомплексного соединения, которое характеризуется наличием циклических группировок. Центральный атом плутония зажат лигандами – «клешнями» (chela), вследствие этого подобные соединения называют хелатными комплексами.

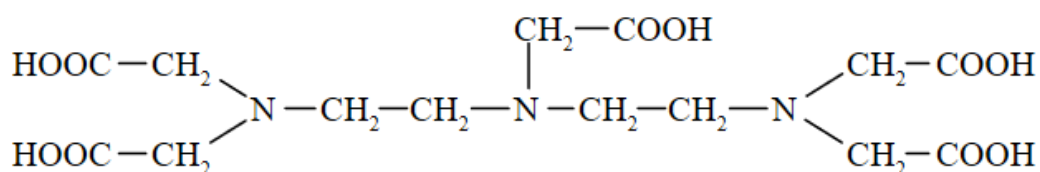


Рисунок 2 – Структурная формула диэтилентриаминпентауксусной кислоты [29]

В отечественной практике в настоящее время используется пентацин (кальций-натриевая соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты *CaNa₃-ДТПА*) [15, 28]. Торговое наименование препарата – пентацин, международное непатентованное наименование – кальция тринатрия пентетат, фармакотерапевтическая группа – комплексообразующее средство [15].

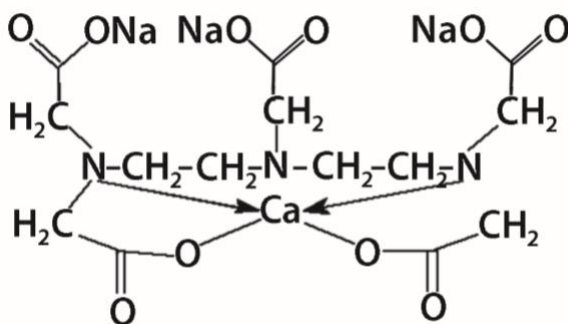


Рисунок 3— Структурная формула пентацина [28]

Препарат включен в текст следующих отечественных нормативно-правовых актов:

- Приказ Минздрава России от 24.01.2000 г. № 20 «О введении в действие руководства по организации санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при крупномасштабных радиационных авариях» [14];
- Приказ Минздрава России от 26.08.2013 № 598 «Об утверждении положения о резерве медицинских ресурсов Министерства здравоохранения Российской Федерации для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций, его номенклатуры и объема»;
- «Рекомендации по формированию и поддержанию запаса средств специфической фармакотерапии в составе резерва материальных ресурсов для ликвидации медико-санитарных последствий чрезвычайных ситуаций радиационного и химического характера с учётом особенностей территории субъектов Российской Федерации». Утверждены Минздравом России 22.03.2013, № 14-3/10/2-2049;
- Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 N 2406-р (ред. от 06.10.2022) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и

минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

В 2004 г. в США FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов) утвердило новые инструкции по медицинскому применению пентацина и цинкацина [28].

Как показывают многочисленные исследования и практика применения пентацина, препарат отличается хорошей терапевтической переносимостью, и в большинстве случаев не вызывает каких-либо побочных эффектов [25, 30, 28, 29, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45].

1.2 Основные закономерности поведения актинидов (изотопов плутония и америция-241) в организме в присутствии хелата

Согласно экспериментальным исследованиям, резорбция пентацина из кишечника составляет 0–5%, через кожу всасывания пентацина не происходит, 90% от введенного в кровь препарата выводится за сутки через почки [28]. Исследования на добровольцах, вдыхавших аэрозоли, показали, что в кровь поступало 19–26% от введенного количества препарата, а период полувыведения равнялся 75 мин [28].

Данные экспериментов свидетельствуют о том, что пентацин способен связывать только то количество радионуклида, которое циркулирует в крови, не проникая во внутриклеточное пространство [34]. Наряду с этим существуют литературные данные, свидетельствующие о том, что *Ca-ДТПА* может связывать плутоний на костных поверхностях и в перикапиллярном пространстве, и способен проникать во внутриклеточное пространство печени [24, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. Отмечается, что хелаты менее эффективны при выведении полимерного плутония, чем мономерного [35, 54]. В экспериментах *М.Н. Bhattacharyya et al.* на животных показано, что количество плутония, поступившего в желчь после лечения *ДТПА*, равно потерям плутония из печени и

происходит в первые 24 ч после лечения [49, 50]. Также *M.H. Bhattacharyya* отмечено лишь незначительное снижение активности плутония в скелете [46].

В исследованиях *H.D. Roedler et al.* показано, что при ингаляционном поступлении америция и применении отложенной хелатотерапии у двух профессиональных работников активность в скелете оставалась постоянной, а активность в печени значительно снижалась, как предполагают авторы, до полного выведения радионуклида из печени [47]. В случае поступления плутония и америция через поврежденные кожные покровы и немедленной хелатотерапии у профессионального работника *E.H. Carbaugh et al* также отметили значительное снижение активности в печени, в отличие от скелета [25].

Механизмы выведения плутония и америция хелатами из печени все еще полностью не изучены, вероятно, они обусловлены выведением актинидов из внеклеточного пространства, так как *Ca-ДТПА* вследствие гидрофильности не может проникать во внутриклеточное пространство. Неэффективность удаления плутония и америция из костного объема показана в экспериментальных исследованиях и наблюдениях [25, 47, 52], и хотя некоторые исследователи отмечают удаление актинидов из скелета, механизм этого процесса неясен: происходит ли уменьшение активности в скелете за счет предотвращения его отложения в костной ткани или непосредственно за счет выведения актинидов из костного объема [24, 55, 56].

В экспериментальных исследованиях *O. Gremy et al.* показана зависимость скорости выведения плутония и америция из печени и скелета от дозы ДТПА (концентрации в эксперименте соответствуют дозам 10, 1 и 0,1 г), обусловленная «внутриклеточными» механизмами связывания актинидов и хелата [57]. Крысам вводили внутривенно цитрат ^{239}Pu и ^{241}Am , режим введения ДТПА был либо «отложенным» (на первые, вторые или седьмые сутки после введения актинидов) или «профилактическим» (за одни, двое или семь суток до введения актинидов). Наблюдалось значительное уменьшение задержки плутония и америция в печени и скелете при увеличении дозы ДТПА до максимальной, также отмечалось снижение задержки в печени и скелете при уменьшении времени между

введением ДТПА и актинидов и при «отложенном», и при «профилактическом» введении.

Авторами предложена следующая схема «внутриклеточных» механизмов связывания – «немедленное» и «отложенное» хелатирование. «Немедленным» названо связывание хелата и актинидов, уже находящихся в печени в момент введения ДТПА. В то время как «отложенное» внутриклеточное хелатообразование – это связывание актинидов, проникающих в структуры клетки, и пентацина, который уже находится внутри клеток. Такая ситуация наблюдается при проведении профилактической терапии. После введения ДТПА в этот тип хелатообразования могут вовлекаться актиниды, поступающие в клетки после рециркуляции из системных органов или абсорбции в кровь из места первичного отложения радионуклида (легких или раны). Можно предположить, что молекулы ДТПА присутствуют в клетках печени в течение нескольких дней после инъекции препарата в достаточном количестве, чтобы не допускать отложения в печени циркулирующих нуклидов.

Линейная зависимость временного интервала и дозы предполагает, что «внутриклеточное» количество ДТПА уменьшается строго экспоненциально. На рисунке 4 схематично представлены механизмы «немедленного» (а) и «отложенного» (б) внутриклеточного хелатообразования (из работы *O. Gremy et al.*). При «немедленном» хелатообразовании ДТПА проникает в клетки, где уже находятся актиниды (An), связанные с внутриклеточными лигандами ($ligand_y$), такими как феррин в клетках печени. Когда ДТПА и комплекс *актинид-лиганд* ($An-ligand_y$) локализованы в одном внутриклеточном пространстве (цитозоль или лизосома), молекулы ДТПА «соперничают» за атом актинида с лигандами. Сформировавшись, соединение *актинид-ДТПА* может выводиться во внеклеточное пространство (рисунок 4а). В случае «отложенного» хелатообразования актиниды в форме *актинид-лиганд* ($An-ligand_x$) – в качестве лиганда для ^{239}Pu может выступать трансферрин – проникают в клетку, когда молекула ДТПА уже «усвоена» и надежно связана в клетке. ДТПА «соперничает» за актинид с лигандами ($ligand_{x,y,z}$) – трансферрином, ферритином или другими

протеинами, вовлеченными в первый этап накопления актинидов в клетке. Сформировавшись, соединение *актинид-ДТПА* может перемещаться во внеклеточное пространство (рисунок 4б).

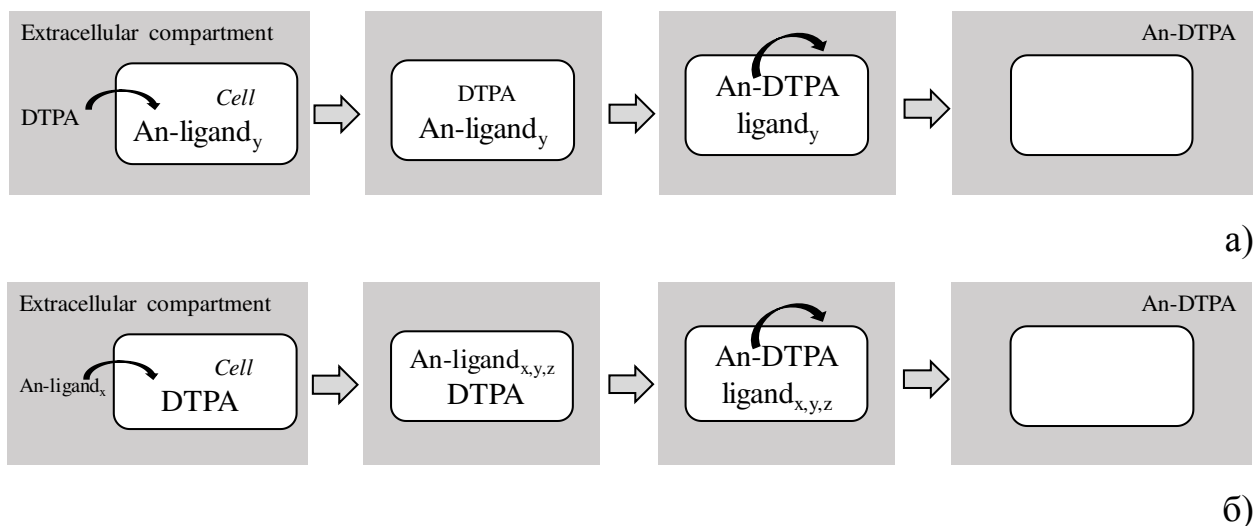


Рисунок 4 – Схема внутриклеточного хелатообразования (из работы *O. Gremy et al.*)

Наблюдения за поведением хелатных комплексов в организме человека показали, что выведение 99% комплекса *Pu-ДТПА* происходит в течение 2 ч, 1% распределяется в экстрацеллюлярных жидкостях с периодом полувыведения 7 дней [58]. После 21 ч концентрация *ДТПА* в плазме и экстрацеллюлярных жидкостях достигает одинакового уровня, но в плазме концентрация продолжает снижаться из-за быстрого почечного клиренса. Молекула пентацина не разрушается в организме.

1.3 Эффективность хелатотерапии при поступлении актинидов в организм

Многочисленными экспериментальными исследованиями доказано действие хелатотерпии на ускорение выведения плутония и америция [46, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]. В исследованиях *М.Н. Bhattacharyya et al.* на мышах

показано, что пентацин способен вывести около 90% отложившегося в печени плутония [46]. В экспериментах *Э.Р. Любчанского и др.* на крысах показана эффективность ингаляций пентацина в ранние сроки для выведения плутония из организма при ингаляционном поступлении [61].

Эффективность отложенного лечения *Са-ДТПА* при ингаляционном поступлении нитрата плутония была определена *J.E. Ballou et al.* в экспериментальных исследованиях на крысах: показана неэффективность ингаляций пентацина через 12 дней после поступления для снижения активности плутония в легких, однако, найдено снижение содержания плутония в скелете и печени на 20% [63]. В экспериментах *Н. Foreman et al.* доказана связь эффективности хелатотерапии с временем ее начала [64].

В литературе имеются сведения о достаточно большом количестве случаев эффективного применения *Са-ДТПА* при поступлениях актинидов через раны и при ингаляционном поступлении в организм профессиональных работников [24, 26, 42, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77, 78, 79]. Как показано в работе *В.Ф. Хохрякова с соавт.*, эффективность курса хелатотерапии (ежедневно в течение более 30 сут) для работника, получившего ожог азотнокислым плутонием, составила 98% [69]. По оценкам *A.C. James et al.*, при ингаляционном поступлении нитрата плутония в организм профессионального работника курсы хелатотерапии, проводимые в течение более чем трех лет после поступления, позволили снизить содержание в печени на 40%, скелете на 50% и в остальных мягких тканях – на 60% [24]. В работе *J.J. Jech et al.* показана эффективность хелатотерапии на уровне 50-60% при поступлении плутония через поврежденные кожные покровы для трех случаев с разным режимом хелатотерапии [76].

По оценкам *H.D. Roedler et al.*, в случае отложенной хелатотерапии, выполненной через несколько месяцев после поступления, для четырех работников с ингаляционным поступлением америция ОЭД была снижена на 40%, причем основное снижение дозы отмечено для печени – на 90% [47]. Сходные результаты представлены в работе *E.H. Carbaugh et al.* для случая раневого поступления 48 кБк плутония и америция. После хирургических

вмешательств было удалено около 75% (36 кБк) начальной активности, затем в течение длительного курса хелатотерапии (17 месяцев) было выведено порядка 7 кБк плутония [25]. Схемы успешного пролонгированного лечения ДТПА описаны в ряде зарубежных источников [24, 25, 42, 72, 73].

При выведении радионуклидов с помощью хелата основополагающими являются следующие моменты:

- уровни доз или поступления, при которых принимается решение о применении хелата;
- способ введения препарата (внутривенно, ингаляционно) в зависимости от типа поступления актинидов;
- дозировка препарата;
- кратность введения препарата;
- продолжительность курса.

В таблице 1 приведены рекомендации и требования к проведению декорпорации изотопов плутония хелатами, изложенные в основных методических документах [12, 18, 19, 20]. Как видно из таблицы 1, в актуальных методических отечественных и зарубежных источниках четкие требования к порядку выполнения декорпорации не устанавливаются.

Таблица 1 – Рекомендации и требования к проведению курса хелатотерапии

Методический документ/Литературный источник	Требования к проведению декорпорации				
	Уровни доз или поступления, при которых принимается решение о применении хелата	Способ введения препарата	Дозировка (на инъекцию)	Кратность	Продолжительность
МУ 2.6.1.034-2014 «Порядок взаимодействия предприятий Госкорпорации «Росатом» и органов и организаций ФМБА России при нестандартном (раневом) и аварийном ингаляционном поступлении изотопов плутония и америция-241» [12]	ОЭД 5-50 мЗв	ингаляционно, внутривенно	0,5 г	не устанавливается	общая продолжительность не устанавливается
Medical Management Of Persons Internally Contaminated With Radionuclides In A Nuclear Or Radiological Emergency [18]	не устанавливается	ингаляционно, внутривенно	0,5 г-1 г	не устанавливается	общая продолжительность не устанавливается

Продолжение таблицы 1

Методический документ/Литературный источник	Требования к проведению декорпорации				
	Уровни доз или поступления, при которых принимается решение о применении хелата	Способ введения препарата	Дозировка (на инъекцию)	Кратность	Продолжительность
NCRP (National Council on Radiation Protection and Measurements) REPORT No. 156 Development of a Biokinetic Model for Radionuclide-Contaminated Wounds and Procedures for Their Assessment, Dosimetry and Treatment [19]	если «сохраненная» доза превышает годовой предел в 1-10 раз (концепция «saved dose»)	ингаляционно, внутривенно	0,5 г-1 г	не устанавливается	через пять дней лечения по результатам измерений активности плутония в СКМ принять решение о необходимости продолжения лечения; общая продолжительность не устанавливается

Продолжение таблицы 1

Методический документ/Литературный источник	Требования к проведению декорпорации				
	Уровни доз или поступления, при которых принимается решение о применении хелата	Способ введения препарата	Дозировка (на инъекцию)	Кратность	Продолжительность
NCRP REPORT No. 161 Management of persons contaminated with radionuclides: handbook [20]	если поступление превышает Clinical Decision Guide*	ингаляционно, внутривенно	1 г	не устанавливается	общая продолжительность не устанавливается

* поступление, удовлетворяющее ограничениям по дозе как для стохастических, так и для детерминированных эффектов

Уровни доз или поступления, при которых принимается решение о применении хелата, не оговариваются в основных нормативных документах и рекомендациях, таких как НРБ-99/2009 [80], рекомендации МАГАТЭ [16]. В литературных источниках приводятся следующие рекомендации: при подтвержденном поступлении, приводящем к ОЭД в интервале 20-200 мЗв, рекомендовано проведение единичного или непродолжительного введения пентамина, что основано на концепции риска: избыточный риск стохастических эффектов при дозе 20 мЗв составляет 0,15%, при 200 мЗв – 1,5% [81].

В *Guidebook for the Treatment of Accidental Internal Radionuclide Contamination of Workers (CEC/DOE)* при дозе 20 мЗв рекомендовано лечение ДТПА, при уровне 200 мЗв лечение является строго обязательным [22]. В работе *Toohy et al.*, на основании критерия для проведения медицинских мер публикации 156 НКРЗ США (NCRP – *National Council on Radiation Protection and Measurement*) при поступлении через поврежденные кожные покровы, определены значения *DRG (Derived Regulatory Guidance)* – активности в ране, которая может привести к дозе 20 или 50 мЗв [20, 82]. Критерием для проведения медицинских мер служит концепция «saved dose» (снижение дозы за счет лечения): если сохраненная доза превышает годовой предел в 1-10 раз – рекомендована хелатотерапия, если более чем в 10 раз – хирургическое вмешательство и хелатотерапия [20].

В публикации 161 НКРЗ США [19] рекомендуемой величиной для принятия клинического решения является поступление *CDG (Clinical Decision Guide)*, приводящее к ОЭД в 0,25 Зв (250 мЗв). Для персонала при поступлении, эквивалентном величине *CDG*, рекомендуется хелатотерапия, и при поступлении, превышающем *CDG* в два раза выполнение хелатотерапии обязательно. *CDG* для ингаляционного поступления ^{239}Pu – $7,6 \times 10^3$ Бк (тип П) и $3,0 \times 10^4$ Бк (тип S). В руководстве, разработанном для персонала дозиметрической поддержки Хэнфорда рекомендуемой величиной для обязательного выполнения хелатотерапии является ОЭД 200 мЗв [83].

В работе *A.A. dos Reis et al.* рассчитана концентрация ^{239}Pu в суточной порции мочи, соответствующей поступлению *CDG* в первые часы и сутки при ингаляционном поступлении (таблица 2) [84].

Таблица 2 – Динамика концентрации ^{239}Pu в суточной порции мочи в зависимости от времени после ингаляционного поступления, Бк мл⁻¹[84]

Время после поступления	Тип соединения	
	П	М
4 ч	1,53E-4	5,67E-6
8 ч	3,97E-4	1,47E-5
12 ч	6,24E-4	2,33E-5
16 ч	8,25E-4	3,08E-5
20 ч	1,00E-3	3,75E-5
1 сут	1,16E-3	4,31E-5
2 сут	6,55E-4	2,53E-5
3 сут	3,92E-4	1,57E-5
4 сут	2,69E-4	1,12E-5
5 сут	2,00E-4	8,75E-6
6 сут	1,56E-4	7,19E-6
7 сут	1,26E-4	6,14E-6
8 сут	1,06E-4	5,41E-6
9 сут	9,16E-5	4,91E-6
10 сут	8,15E-5	4,55E-6
15 сут	6,06E-5	3,83E-6
20 сут	5,57E-5	3,67E-6
25 сут	5,34E-5	3,61E-6
30 сут	5,18E-5	3,58E-6

В работе *D. Poudel et al.* приведены величины поступления ^{239}Pu через раны, соответствующей поступлению *CDG* (таблица 3) [85]. Эти значения могут быть полезны на практике для экстренного решения о необходимости проведении лечения при получении экспресс-оценки.

Таблица 3 – Величины поступления ^{239}Pu через раны, соответствующей поступлению CDG , Бк мл $^{-1}$ [85]

Тип соединения	Руководство для принятия решения		
	Согласно CEC/DOE [22]		Согласно публикации 161 НКРЗ США [19]
	Лечение ДТПА возможно	Лечение ДТПА обязательно	CDG
	E(50)=20 мЗв	E(50)=200 мЗв	E(50)=250 мЗв
Растворимые (слабое удержание)	$4,09 \times 10^1$	$4,09 \times 10^2$	$5,11 \times 10^2$
Растворимые (умеренное удержание)	$4,09 \times 10^1$	$4,09 \times 10^2$	$5,11 \times 10^2$
Растворимые (сильное удержание)	$4,14 \times 10^1$	$4,14 \times 10^2$	$5,18 \times 10^2$
Растворимые (прочное удержание)	$4,29 \times 10^1$	$4,29 \times 10^2$	$5,36 \times 10^2$
Коллоиды	$4,28 \times 10^1$	$4,28 \times 10^2$	$5,35 \times 10^2$
Частицы	$5,13 \times 10^1$	$5,13 \times 10^2$	$6,41 \times 10^2$
Фрагменты	$1,20 \times 10^3$	$1,20 \times 10^4$	$1,5 \times 10^4$

Так как решение о выполнении лечения должно основываться на «чистом выигрыше» для пациента, необходимо рассматривать совокупный риск: в таблице 4 представлены факторы риска [81], которые должны учитываться при принятии решения о проведении лечения.

Таблица 4 – Факторы риска при проведении лечения [81]

Действие	Риск	Фактор риска
Внутривенная инъекция	Воздушная эмболия	1 из 20000
Хирургическое удаление тканей	Потеря функциональности конечности	1 из 40
E(50) 20 мЗв	Рак	1 из 1000
	Общий ущерб	1 из 685
E(50) 200 мЗв	Рак	1 из 100
	Общий ущерб	1 из 69
E(50) 1 Зв	Рак	1 из 20
	Общий ущерб	1 из 14

Сам препарат пентацин, согласно многочисленным данным, отличается хорошей терапевтической переносимостью, не вызывая побочных эффектов при применении в рекомендованных дозах [15, 16, 25, 30, 28, 29, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 68, 81]. Экспериментальные исследования показали, что выраженных морфологических изменений органов при длительном введении пентацина в клинических дозах не возникает, однако при увеличении дозы в 10 раз наблюдались некоторые изменения в почках подопытных крыс и слабовыраженный холангит [41]. В некоторых клинических исследованиях отмечено возникновение кратковременных побочных эффектов типа тошноты, рвоты, диареи, озноба, лихорадки, зуда и судорог после многократных введений. Серьезных долгосрочных эффектов, за исключением снижения в организме уровня цинка, не наблюдалось [38, 62, 68]. В исследованиях *L. Grappin et al.* замечено, что из 469 пациентов только у одного наблюдалась аллергическая кожная реакция, изменений функции почек не наблюдалось [42].

В работе *Э.Р. Любчанского с соавт.* показана хорошая терапевтическая переносимость ингаляций пентацина, выполненных для 966 работников ФГУП «ПО «Маяк» с целью получения оценок содержания ^{239}Pu в организме. Пентацин применялся в суммарной дозе (за три дня) на пульмональную область от 17 до 260 мг. Наблюдались следующие побочные реакции (у 63 человек, 6,5%): гипертермия – 1%, слабость – 2,4%, затрудненное дыхание – 0,3%, оссалгия – 2,2%, сухость во рту – 1,2%. Влияния пентацина на состав периферической крови, мочевого осадка, на количество оксикортикостероидов и бляшкообразующих клеток не обнаружено [68].

В пользу применения хелатов даже при достаточно низких уровнях поступления свидетельствуют экспериментальные данные на мышах о значительном снижении риска возникновения рака костей при использовании цинкацина *Jones et al.* [86]. Доза на скелет, так же как и риск саркомы кости были снижены за счет лечения ДТПА. Заболеваемость саркомой костей у мышей, получавших хелаты, обычно падала ниже кривой доза-ответ для мышей, не получавших ДТПА, что указывает на то, что риск рака снизился больше, чем доза

для скелета. Этот результат предполагает, что *Zn-ДТПА* предпочтительно удаляет плутоний из наиболее канцерогенных участков скелета, например, на поверхностях костей рядом с живыми клетками. Причем, риск возникновения рака снижался больше у животных, получавших пролонгированное лечение в течение года. В экспериментальных исследованиях *R.D. Lloyd et al.* на собаках также было продемонстрировано снижение частоты возникновения рака костей и увеличение продолжительности жизни у животных, леченых *ДТПА*, по сравнению с нелечеными животными при введении в кровь 11 кБк ^{241}Am [66].

В большинстве литературных источников рекомендуемым способом введения пентацина при любом типе поступления актинидов является внутривенный [16, 22, 35, 62, 77]. При ингаляционном поступлении радионуклидов в литературных источниках имеются рекомендации по использованию ингаляции пентацина [19, 32, 33, 35, 28, 62]. В инструкции по применению пентацина рекомендовано для ингаляций использовать пентацин в виде высокодисперсных аэрозолей, получаемых при распылении водного раствора 50 мг/мл пентацина генераторами аэрозолей с высокой производительностью. При этом за 20-30 мин экспозиции обеспечивается введение в легкие однократной разовой дозы 100-200 мг пентацина. Возможно применение препарата 2-3 раза в первые сутки [15].

При раневом поступлении радионуклидов, помимо рекомендуемого внутривенного введения пентацина, упоминается способ эффективного применения локального введения пентацина в экспериментальном исследовании на крысах [87, 88]. В экспериментах *N.M. Griffiths et al.* показана эффективность локального применения *ДТПА* (ингаляций или инъекций в место ранения) для ингаляционного и раневого поступлений [67]. Локальное применение *ДТПА* максимально эффективно для снижения активности в месте ранения или легких (в зависимости от пути поступления), при этом снижение системной активности одинаково для локального и внутривенного введения *ДТПА*.

В некоторых литературных источниках упоминается пероральное применение пентацина, хотя эффективность этого способа ниже, по сравнению с

внутривенным введением [22, 31, 64, 89]. В работе Э.Р. Любчанского с соавт. приведено сравнение коэффициентов ускорения экскреции ^{239}Pu с мочой при трех путях введения пентацина [62]. Показано, что максимальное ускорение выведения ^{239}Pu с мочой достигается при внутривенном способе введения (таблица 5, цитируется по [62]).

Таблица 5 – Влияние пентацина на усиление естественной экскреции ($q_{\text{ест}}$) ^{239}Pu с мочой после внутривенного, ингаляционного и перорального введения комплексона ($q_{\text{пент}}$) [62]

Способ введения пентацина	Число обследованных лиц	Доза пентацина за три дня, г ($M \pm m$)	$K = q_{\text{пент}}/q_{\text{ест}}$
Внутривенный	64	0,75	$50,0 \pm 3,0$
	4	1,5	$64,7 \pm 18,5$
	6	3,0	$73,8 \pm 8,5$
Ингаляции	40	$0,060 \pm 0,002$	$10,0 \pm 1,5$
	83	$0,117 \pm 0,003$	$17,0 \pm 1,25$
Пероральный	5	$9,6 \pm 1,9$	$20,9 \pm 4,3$

По вопросу фракционированного введения препарата в литературных источниках приводятся сведения о применении фракционированного введения пентацина в дозе, не превышающей 1 г в сутки [70]. В лаборатории №3 отдела радиационной безопасности и дозиметрии ЮУрИБФ были выполнены исследования, направленные на разработку собственной модели обмена плутония в организме человека в присутствии пентацина [90]. На основании расчетных оценок суточной скорости выведения плутония с мочой, выполненных согласно разработанной модели, авторами показана большая эффективность лечения ДТПА в случае фракционированного введения пентацина (дважды в сутки) при раневом поступлении растворимых соединений плутония из-за его малого накопления в камерах связывания [90]. Однако, согласно теоретическим расчетам *K. Konzen et al.*, фракционированное лечение ДТПА незначительно увеличивает эффективность терапии – от 2 до 5%, причем эффективность фракционированного введения

максимальна при начале лечения в первые трое суток после поступления [91, 92]. В публикации 156 НКРЗ США при раневом поступлении фракционированное введение пентацина не рекомендовано [20]. Существуют экспериментальные исследования, свидетельствующие о токсичности пентацина при фракционированном режиме введения [93].

И последним, немаловажным аспектом для эффективного применения хелатов является вопрос, когда же следует прекращать лечение ДТПА и каким критерием при этом следует руководствоваться. В методической документации и доступных литературных источниках не приводится однозначного ответа. В публикации 156 НКРЗ США рекомендуется через пять дней лечения оценить содержание в организме на основе измерений активности ^{239}Pu в суточной порции мочи и принять решение о необходимости продолжения лечения [20]. В работе *G.N. Stradling et al.* предлагается прекращать терапию 1) в случае, когда очевидно, что экскреция радионуклида незначительна в сравнении с начальным отложением; или 2) в случае, когда ОЭД снижена до приемлемых уровней [77]. В работе *Л.А. Плотниковой с соавт.* показана целесообразность проведения курса, включающего не более 20 инъекций ДТПА [94].

1.4 Обзор моделей поведения плутония в организме в присутствии хелата

Для оценки доз внутреннего облучения от плутония используются биокинетические и дозиметрические модели, рекомендуемые МКРЗ [54, 95, 96, 97]. В случае поступления актинидов через поврежденные кожные покровы рекомендуется использовать модели НКРЗ США [20]. Для описания биокинетики плутония под воздействием хелатов разрабатываются и модифицируются специальные модели поведения комплекса *Pu-ДТПА*. Задачи разработки и совершенствование биокинетических моделей поведения плутония в присутствии ДТПА являются актуальными задачами дозиметрии. Усилия, направленные на создание корректной модели для комплекса *Pu-ДТПА*, обусловлены как

необходимостью немедленного получения дозовых оценок в случаях аварийного облучения, так и непосредственно для оптимизации самих методов применения хелатов.

Для целей данной работы рассматривались все существующие в настоящий момент модели поведения плутония в присутствии ДТПА [58, 90, 91, 92, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111]. Одной из первых моделей для описания поведения плутония в организме в присутствии хелатов была модель, предложенная *R.M. Hall et al.* в 1978 г. на основе модели экскреции *W.H. Langham* [58]. Это простейшая эмпирическая модель, но впоследствии параметры, предложенные *R.M. Hall et al.*, использовались современными исследователями при разработке более сложных моделей.

В основу модели заложены предположения о выведении плутония с мочой как суммы двух экспоненциальных функций, периоды полувыведения для которых рассчитаны при условии однократного введения пентацина и для многократных инъекций (рисунок 5).

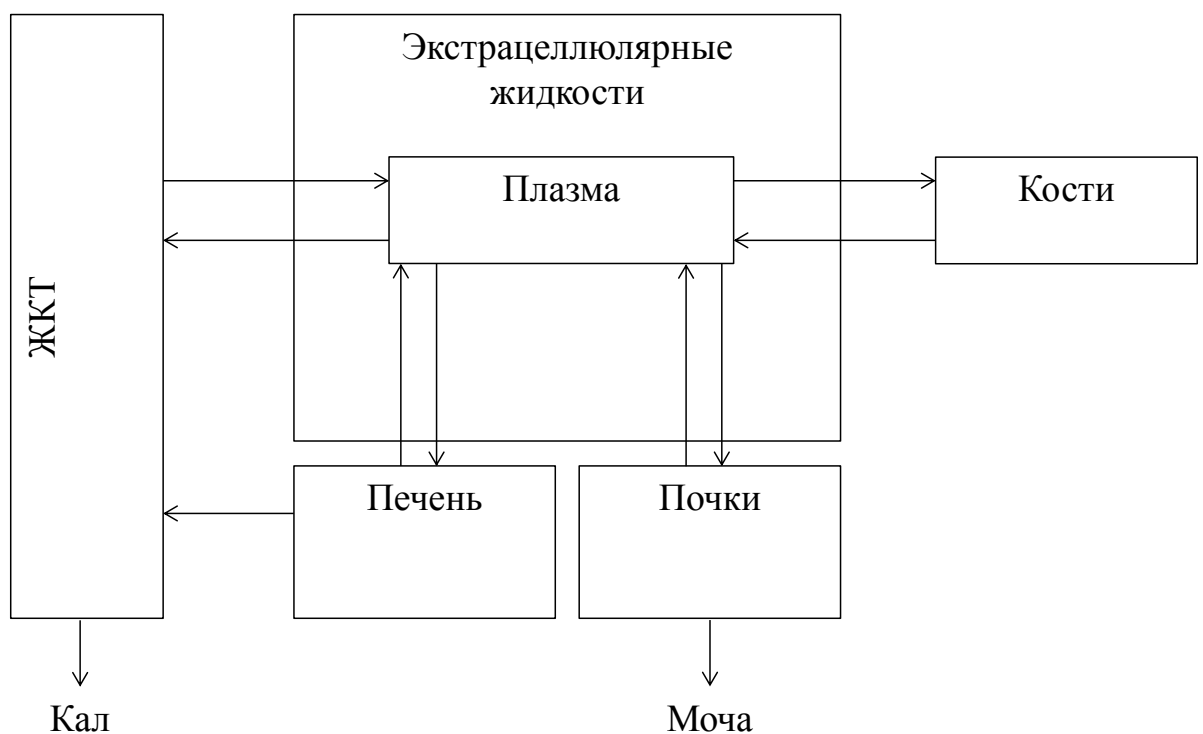


Рисунок 5 – Структурная схема кинетики плутония в системе, положенная в основу модели *R.M. Hall et al.*

Существенным достоинством модели *R.M. Hall et al.*, прогнозирующей скорость экскреции плутония с мочой в присутствии хелата, является ее простота. Основным недостатком этой модели является предположение об одинаковом выведении плутония из всех органов и тканей, что не соответствует их реальной биокинетике.

Модель, предложенная *B.R. Bailey et al.* в 2003, была разработана по данным случая поступления смеси плутония и америция через микротравму кожи у профессионального работника [101]. Кинетика ДТПА и комплекса *Pu-ДТПА* включена в системную модель, рекомендованную 67 Публикацией МКРЗ, как показано на рисунке 6 [112]. Сделано предположение, что ДТПА и комплекс *Pu-ДТПА* выводятся с мочой с одинаковой скоростью. Основные параметры для ДТПА взяты из работ *R.M. Hall et al.* и *T.R. La Bone* [58, 100].

На основании предложенной модели были выполнены оценки содержания плутония в моче по поступлению из места ранения, которое было представлено в виде двух-экспоненциальной функции по результатам измерений в месте ранения.

Предложенная *B.R. Bailey et al.* модель корректно описывает кинетику плутония для рассмотренного случая поступления через микротравму кожи.

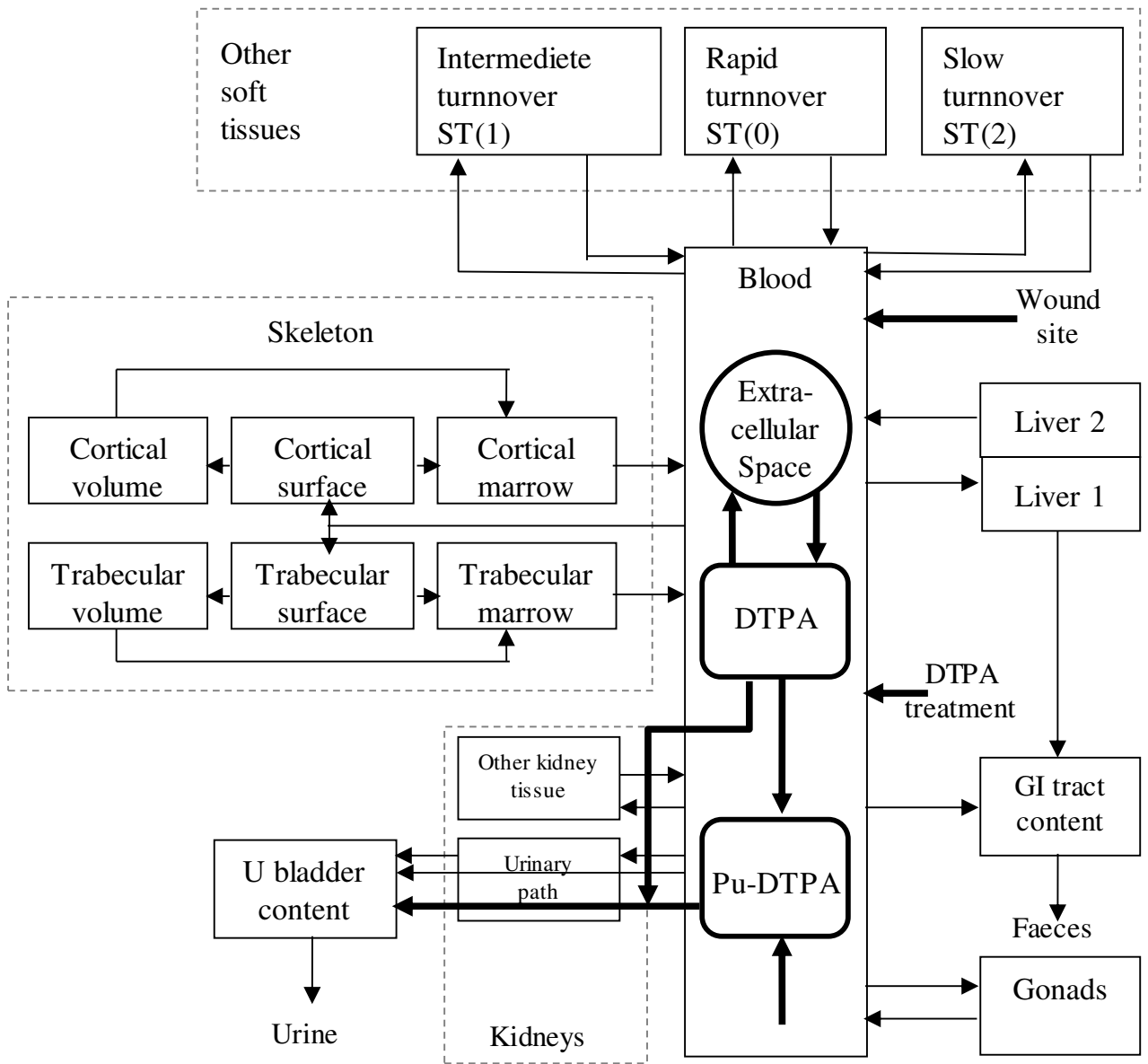


Рисунок 6 – Структурная схема кинетики плутония в системе в присутствии ДТПА, предложенная *B.R. Bailey et al.*

Следующая модель кинетики *ДТПА* и комплекса *Ри-ДТПА* на основе системной модели, рекомендованной 67 Публикацией МКРЗ, была разработана *A.C. James et al.* в 2007 г. [24]. Структурная схема модели показана на рисунке 7. Действие хелатов было представлено посредством коэффициента $K_{pathway,agent}$, зависящего от вида хелата и камер перехода (на рисунке 7 выделены переходы, для которых скорости умножаются на соответствующие коэффициенты $K_{pathway,agent}$). Для разработки модели использовался случай ингаляционного

поступления с комбинированным лечением (Ca-ДТПА и Ca-EDTA) – донор USTUR #0269.

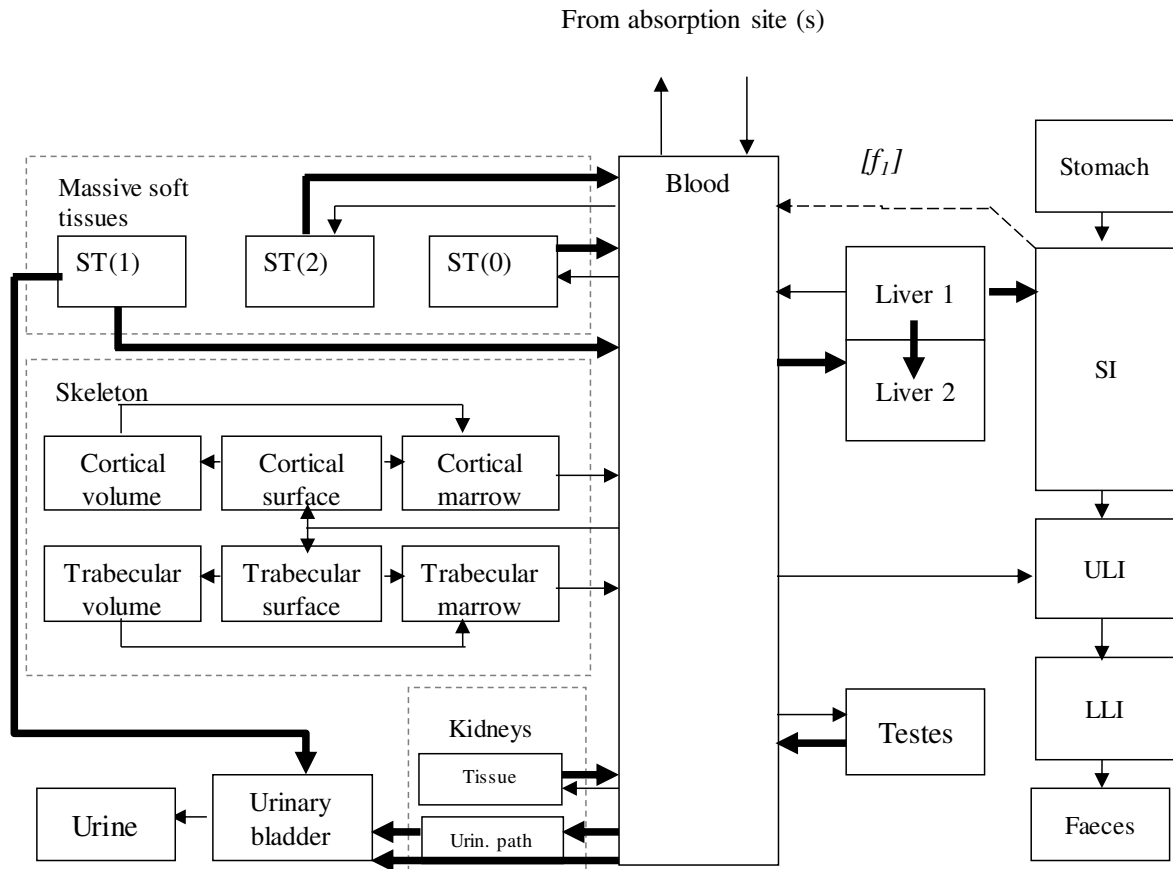


Рисунок 7 – Структурная схема кинетики плутония в системе в присутствии ДТПА, предложенная A.C. James et al.

На основании предложенной модели были выполнены оценки содержания плутония в моче и содержания в основных органах и тканях на момент смерти. Сравнение расчетных оценок с оценками, полученными при радиохимическом анализе тканей, показало достаточно хорошую сходимость, что подтверждает пригодность предложенной модели для описания кинетики плутония для данного случая. Также были сделаны оценки содержания в органах на момент смерти «без лечения». Сравнение полученных оценок с фактическим содержанием в органах и в организме показало, что хелатотерапия позволила снизить содержание в организме на 46%, при этом максимальный эффект наблюдался для печени – 50%.

Следующим шагом в создании биокинетических моделей в присутствии хелатов была модель, разработанная в рамках *European Coordinated Network on*

Radiation Dosimetry (CONRAD) [104, 105]. За основу *CONRAD*-модели взяты системная модель *R.W. Legget et al.* и биокинетическая модель для комплексов *ДТПА*, предложенная в 53 Публикации МКРЗ [113, 114]. Ключевые предположения *CONRAD*-модели следующие:

- механизмы и пути кинетики плутония не нарушаются в присутствии хелатов, за исключением процесса выведения;
- процессы удержания и кинетика одинаковы для введенного *ДТПА* и комплекса *Pu-ДТПА*;
- процесс хелатирования представлен единственной константой для всех камер модели.

CONRAD-модель включает три компартментные «подсистемы» – «чистый» *ДТПА*, «чистый» *Pu*, комплекс *Pu-ДТПА*. На рисунке 8 показана структурная схема трех-компартментной системы: (а) – система, представляющая биокинетику плутония – «чистый» *Pu*; (б) – система, представляющая кинетику «чистого» *ДТПА* и комплекса *Pu-ДТПА*.

Путем хелатирования материал удаляется из подсистемы «чистый» *Pu* и «чистый» *ДТПА* в подсистему комплекс *Pu-ДТПА*. Предполагается, что *ДТПА* в тканях не способен проникать в клетки и распределяется по внеклеточным жидкостям. Таким образом, процесс связывания может происходить только во внеклеточных жидкостях (камера *ST0* интерпретируется как внеклеточные жидкости) и в крови. Особенностью решения системы уравнений является необходимость представлять количество плутония и *ДТПА* в единицах атомов или молекул для согласования в модели реакции между плутонием и *ДТПА*.

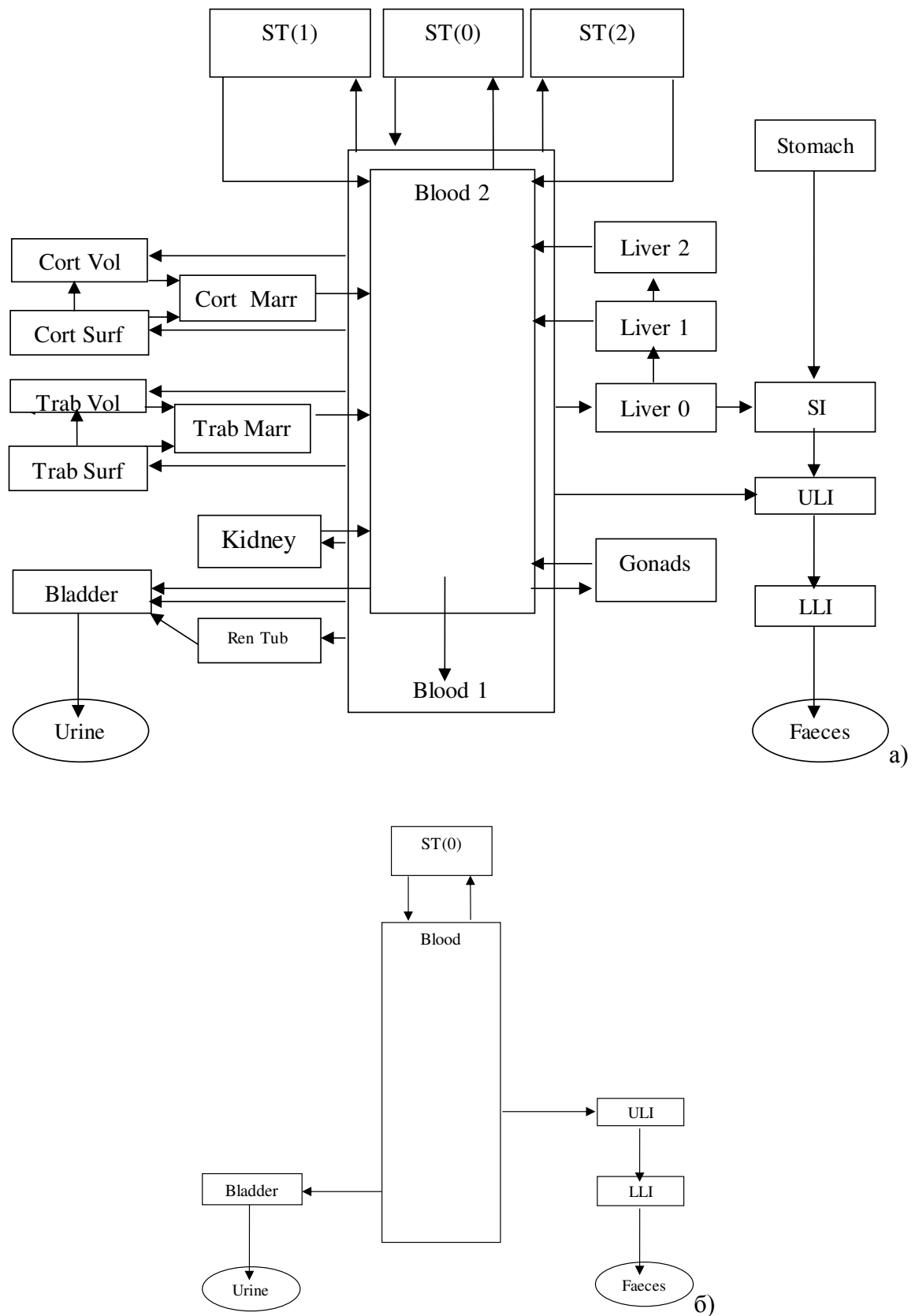


Рисунок 8 – Структурная схема кинетики плутония в системе в присутствии ДТПА, предложенная *Breusted et al. (CONRAD)* (а) – система, представляющая биокинетику плутония – «чистый» Pu; (б) – система, представляющая кинетику «чистого» ДТПА и комплекса Pu-ДТПА

Валидация модели на случае поступления через поврежденные кожные покровы показала, что происходит переоценка эффекта «последствия» ДТПА. Также модель не позволяет правильно оценить выведение плутония с мочой при многократных инъекциях ДТПА. Поэтому на основе данных *J.W. Stather et al.* была предложена новая модель для кинетики «чистого» ДТПА (рисунок 9) [103].

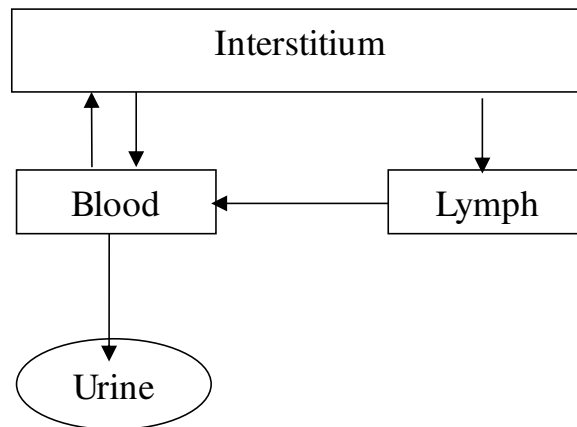


Рисунок 9 – Структурная схема для биокинетики «чистого» ДТПА (*Breusted et al.*)

Данная модель поведения «чистого» ДТПА основана на экспериментальных исследованиях поведения ДТПА, меченого ^{14}C , *J.W. Stather et al.* [103]. Учтены физиологические процессы распределения и перемещения ДТПА между интерстициальными и лимфатическими тканями. Данная модель кинетики ДТПА оказалась более пригодна для описания экскреции и содержания ДТПА в крови в поздние сроки. Тем не менее, в данной работе остаются нерешенными следующие ключевые моменты: где происходит образование комплекса *Pu-ДТПА*; действительно ли кинетика выведения комплекса *Pu-ДТПА* и «чистого» ДТПА одинакова.

В 2009 г. в рамках темы НИР «Разработка системы контроля поступления актинидов в организм персонала через поврежденные кожные покровы» по контракту №11.317.06.0 (Шифр «Раны») в лаборатории дозиметрии внутреннего облучения ЮУрИБФ были выполнены исследования по разработке модели обмена плутония в организме человека в присутствии пентацина на основе метода описания кинетики образования и обмена *Pu-ДТПА* системой нелинейных

дифференциальных уравнений [90]. Для описания обмена плутония *А.Е. Щадиловым с соавт.* была использована модель, состоящая из трех частей:

- модель обмена «чистого» плутония (67 МКРЗ, модифицированная *R.W. Leggett et al.*);
- модель обмена ДТПА – модель *J.W. Stather et al.*;
- собственная модель обмена комплекса *Pu-ДТПА* (рисунок 10).

Были приняты следующие допущения: один атом плутония связывается с одной молекулой ДТПА; часть комплекса *Pu-ДТПА* может перераспределяться между кровью и печенью.

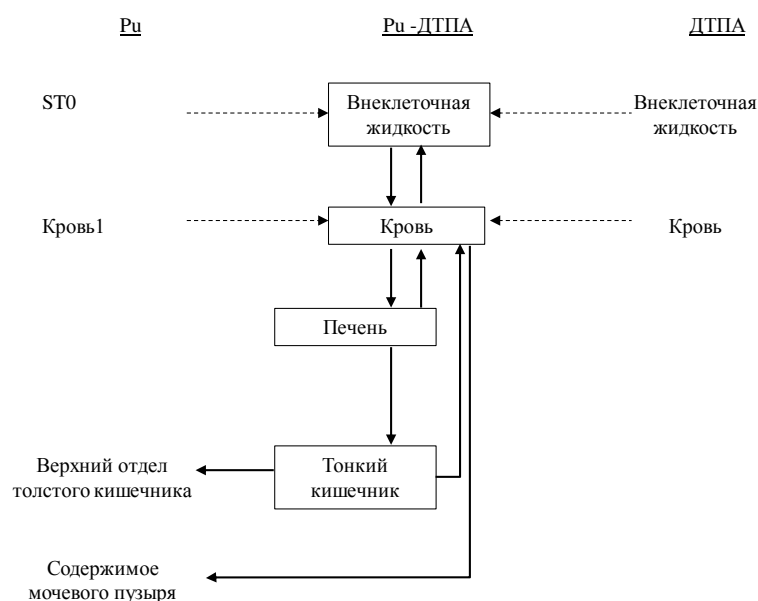


Рисунок 10 – Структурная схема обмена и образования комплекса *Pu-ДТПА*
(*А.Е. Щадилов с соавт. [90]*)

Поиск и оптимизация параметров модели проводились с использованием случая поступления плутония в организм работника ПО «Маяк» через кожу в результате химического ожога. Модель была верифицирована на двух аналогичных случаях химических ожогов на производстве Rocky Flats [75]. Несмотря на то, что предложенная модель, опираясь только на результаты начального измерения содержания радионуклида в месте ранения, позволяет описывать скорость мочевой экскреции, к ее недостаткам можно отнести

некорректное описание эффекта последействия пентацина – после прекращения введения пентацина скорость экскреции плутония с мочой остается повышенной в течение нескольких недель. Как отмечают сами авторы, модель нуждается в дальнейшем усовершенствовании структуры.

Модель, предложенная *K. Konzen et al.* в 2015 г., была создана, как подчеркивают авторы, для оценки и разработки курса декорпорации в случаях поступления плутония [91]. Биокинетическая модель комплекса *Pu-ДТПА* базируется на *CONRAD*-модели [104, 105].

В модели *K. Konzen et al.* была использована структурная схема *CONRAD*-модели, модифицированная путем включения камер переходного состояния, которые соответствуют задержке комплекса *Pu-ДТПА* (камеры с индексом *t* на рисунке 11). Теоретические расчеты (на базе публикаций 156 НКРЗ США и 67 МКРЗ) показали, что задержка плутония в камерах **ST0** (внеклеточные жидкости) и **Blood** является наибольшей сразу после раневого поступления, тогда как в камерах **ST1** (мягкие ткани, промежуточное удержание) и **Liver1** (гепатоциты) становится максимальной через несколько дней. Предполагается, что формирование комплекса *Pu-ДТПА* происходит довольно быстро – в первые несколько часов после инъекции *ДТПА*.

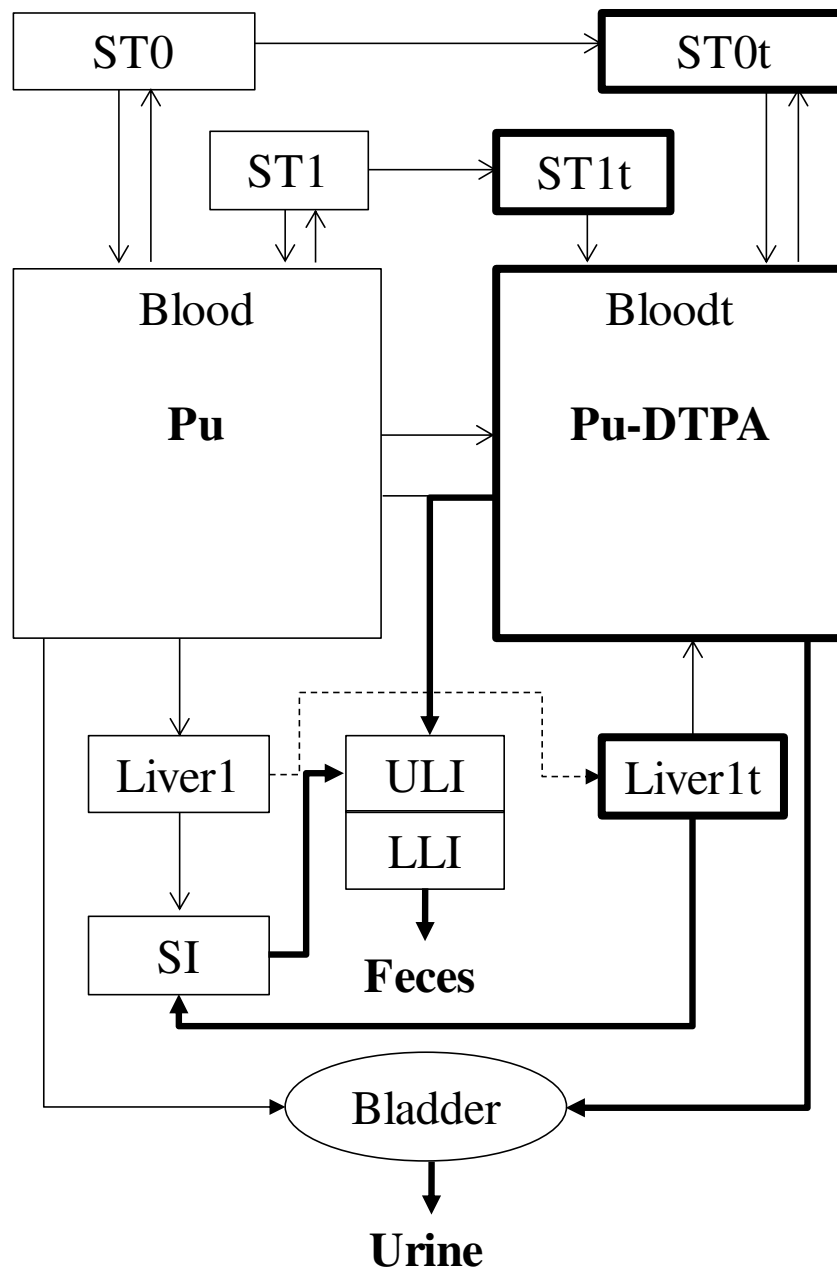


Рисунок 11 – Структурная схема кинетики плутония в системе в присутствии ДТПА, предложенная K. Konzen et al. в 2015 г.

Скорости перехода для комплекса *Pu-ДТПА*, представленные в таблице 6, были рассчитаны для случая раневого поступления равных количеств растворимых, коллоидных и промежуточных соединений плутония (в терминах модели, приведенной в 156 публикации НКРЗ США), как наиболее пригодное для исследуемого случая (случай 123 из базы данных проекта IDEAS).

Таблица 6 – Скорости переходов комплекса *Pu-ДТПА* (К. Konzen et al. 2015, 2016).

Камеры	Скорость, сут ⁻¹
Из ST0 в ST0t (k1)	3,65
Из ST1 в ST1t (k2)	1,925
Из Blood в Bloodt* (k3)	1,378
Из ST0 в Bloodt	300
Из ST1 в Bloodt	0,12
Из Bloodt в ST0t	145
Из Bloodt в ULI	4
Из Bloodt в Bladder	45,7
Из Liver1 в Liver1t (k4)	2,2
Из Liver1t в Bloodt	0,067
Из Liver1t в SI	0,067
Рана: Растворимое состояние в Blood	0,241
Рана: Растворимое состояние в Коллоидное и Промежуточное	0,094
Рана: Коллоидное и Промежуточное состояние в Растворимое	0,026

* индекс t указывает на камеры переходного состояния

ДТПА связывает 83% активности плутония в камере ST0, 54% в камере Blood, 85% в камере ST1 и 89 % в камере Liver1. Из камеры Bloodt переход комплекса *Pu-ДТПА* происходит с периодом полувыведения 5 мин, тогда как камеры ST1t и Liver1t объясняют длительную задержку *Pu-ДТПА* (период полувыведения 5,8 и 5,2 сут соответственно).

На основе модели авторами были выполнены теоретические расчеты по определению эффективности *ДТПА* при раневом поступлении в случае однократного введения *ДТПА* и лечения в течение трех последовательных дней. При немедленном введении *ДТПА* эффективность серии трех инъекций выше – на уровне 40% (доля связанной активности от всей поступившей), по сравнению с 20% при однократной инъекции, однако при отложенной терапии (через неделю после поступления) эффективность становится одинаковой – около 20%. Использование фракционированного лечения (несколько инъекций в день)

незначительно увеличивает эффективность ДТПА в случае курсового лечения (максимально на 5% в случае немедленной хелатотерапии).

Следует отметить, что рассчитанные авторами коэффициенты ускорения выведения плутония с мочой под действием ДТПА значительно отличаются от коэффициентов, приведенных в работе Г. В. Халтурина с соавт. [71, 115] (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение коэффициентов ускорения выведения плутония с мочой, приведенных в работе К. Konzen et al. 2015 с данными Г. В. Халтурина с соавт.

День после введения ДТПА	1	2	3
Коэффициент ускорения по данным К. Konzen et al. 2015 (раневое поступление плутония, <i>mun strong</i>)	74,0	48,8	26,8
Коэффициент ускорения по данным Г. В. Халтурина с соавт. (внутрибрюшинное введение плутония)	17,7	28,1	32,0

В 2016 г. К. Konzen et al. предложили новую модель для комплекса Ри-ДТПА на основе модифицированной ими же системной модели Публикации 67 МКРЗ [92, 112, 116]. Структурная схема кинетики Ри-ДТПА (рисунок 12) не отличается от представленной ранее, скорости переходов также взяты из работы К. Konzen et al. 2015 г. (табл. 1). Скорости переходов k_i отображают перемещение плутония в камеры переходного состояния в дни введения ДТПА.

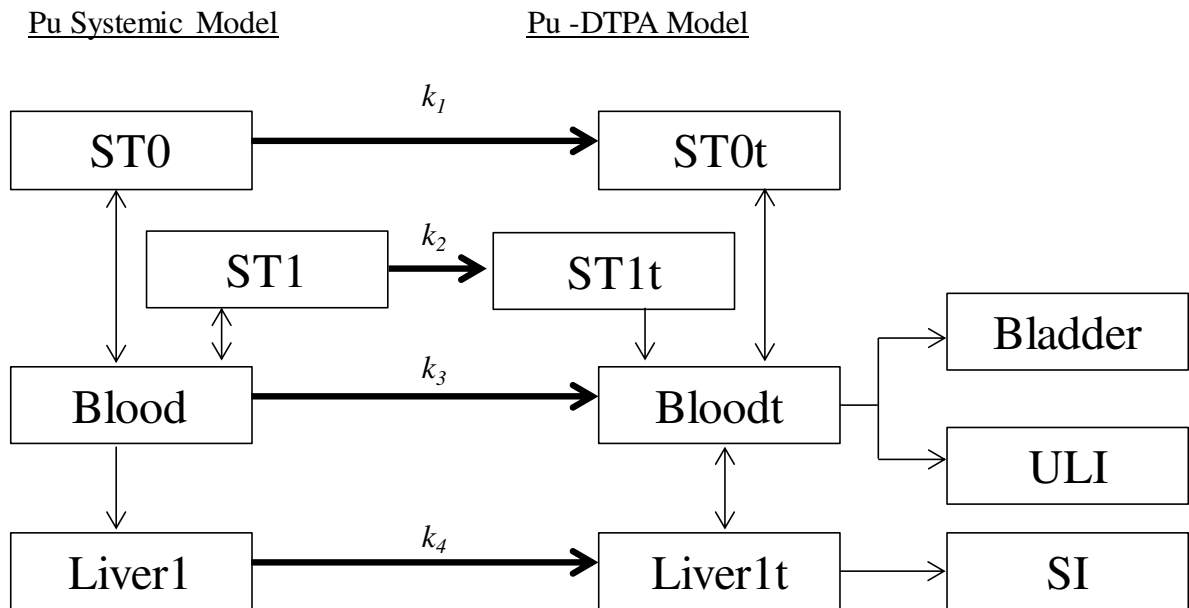


Рисунок 12 – Структурная схема кинетики плутония в системе в присутствии ДТПА (K. Konzen et al. 2016 г.)

Отличие модифицированной системной модели от модели 67 Публикации МКРЗ состоит в удалении переходов материала из камеры ST1 в Bladder, из камеры Liver1 в Liver2 и добавлении новых переходов – из камеры Liver1 в Blood [116]. Валидация модели была проведена по данным случая 0269 (донор USTUR), результаты которой показали неплохую сходимость расчетных оценок содержания плутония в моче и органах основного депонирования с фактическими данными.

На основе CONRAD-модели в 2019 г. Dumit et al. была предложена модификация модели поведения плутония в присутствии ДТПА [117]. Основное отличие ее от CONRAD-модели состоит в том, что предполагается разное поведение комплексов *Ca-DTPA* и *Pu-DTPA* и добавлены новые камеры связывания плутония и ДТПА – ST1, ST2, BS, BM. Процесс хелатирования, происходящий не в крови, разделен на две группы на основе поведения плутония: камеры ST0 и Liver0 – камеры быстрого обмена в системной модели плутония; ST1, ST2, BS, BM – камеры медленного обмена. В модели учитывается только экскреция с мочой комплексов *Ca-DTPA* и *Pu-DTPA* (рис. 13).

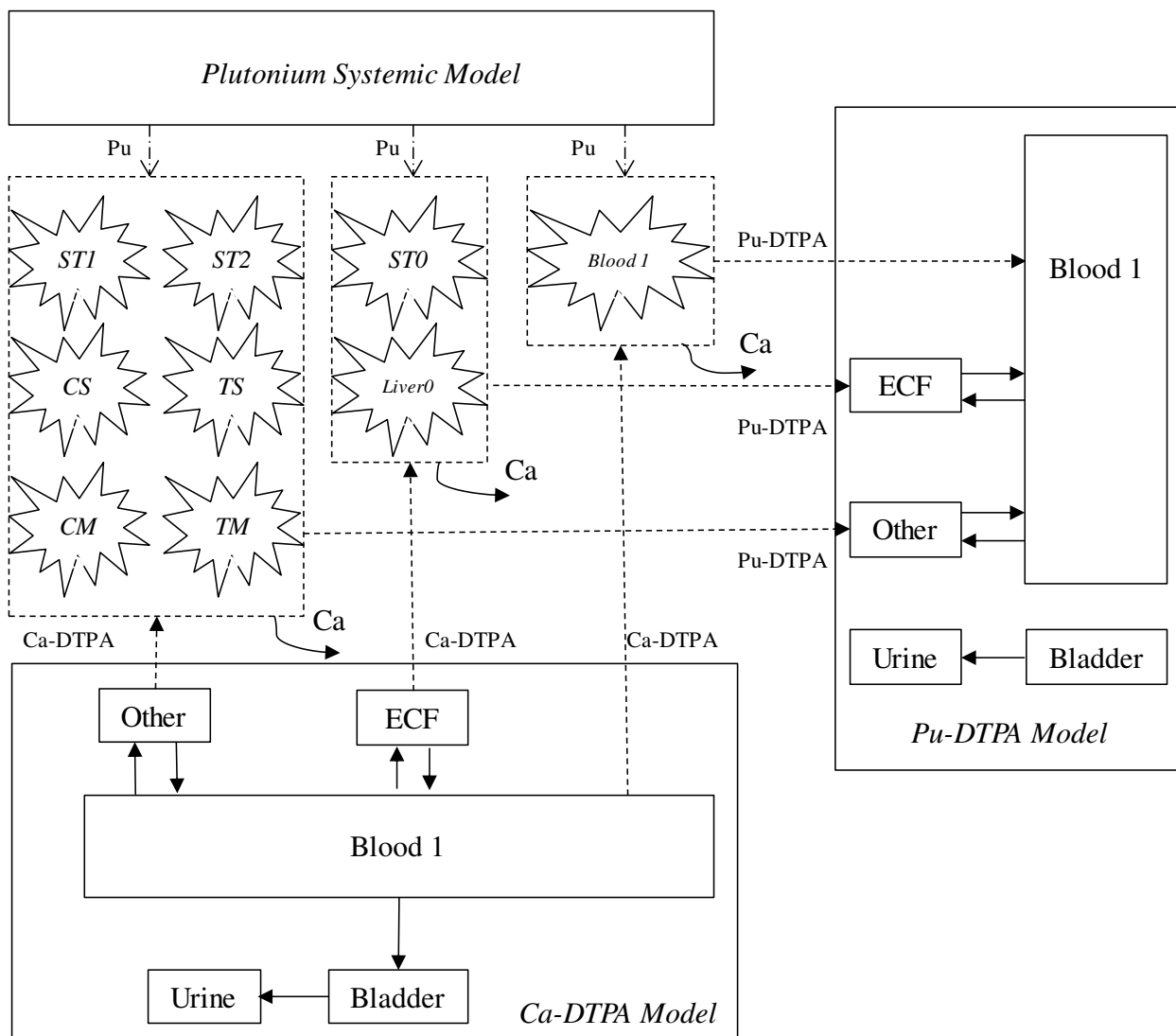


Рисунок 13 – Структурная схема кинетики плутония в системе в присутствии ДТПА (Dumit et al. 2019 г.)

1.5 Заключение

Анализ данных литературы показал, что существующая система организации дозиметрического обследования в случае нештатного (аварийного) поступления актинидов нуждается в совершенствовании и доработке. В настоящее время отмечаются пробелы методической базы в части, непосредственно касающейся порядка проведения курса декорпорации хелатами, что в ряде случаев не позволяет выполнить мероприятия по выведению из организма инкорпорированных радионуклидов с максимальной эффективностью.

Исходя из вышеизложенного, существует необходимость в исследованиях, направленных на разработку общих принципов для проведения оптимального курса декорпорации с учетом основных факторов, от которых зависит выбор стратегии лечения ДТПА – путь поступления, физико-химическая форма поступившего соединения, время начала лечения [18, 19, 21, 22, 77].

Для дальнейших исследований предпочтение было отдано модели *K. Konzen et al.*, так как модель включает камеру связывания Pu и ДТПА в печени и использует модифицированную модель для описания кинетики плутония в системных органах (см. рисунок 11, 12) [91, 92, 116]. В пользу дополнительной камеры «печень» свидетельствуют новые экспериментальные исследования на животных [57]. В экспериментах на крысах было доказано наличие механизмов «внутриклеточного связывания»: применение ДТПА до и после введения крысам плутония и америция значительно уменьшило содержание актинидов (плутония и америция) в печени и в скелете. Эти результаты авторы объясняют хелатообразованием во внутриклеточных структурах, где эффективность ДТПА возрастала как функция оптимального молярного соотношения ДТПА и актинида во внутриклеточном пространстве.

Механизмы «внутриклеточного» связывания играют большую роль при отложенном применении хелатов, когда доля циркулирующих актинидов, доступная для хелата, незначительна вследствие короткого периода полувыведения ДТПА [57]. Хотя многие исследователи отмечают удаление актинидов из скелета, механизм этого процесса к настоящему времени все еще недостаточно изучен. Поэтому в настоящее время наличие камер связывания плутония и ДТПА в скелете (как в модели *Dumit et al.*) кажется необоснованным.

Следующим важным условием для выбора пригодной модели для оптимизации схемы декопорации является ее способность описывать поведение ^{239}Pu не только в период применения пентацина, но и в период его последствий, что продемонстрировала модель *Konzen et al.*

Целью данного исследования является разработка требований для проведения декорпорации плутония в оптимальном режиме, что подразумевает решение следующих основополагающих вопросов:

- определение уровней доз, при которых принимается решение о декорпорации плутония при помощи ДТПА;
- определение оптимальной дозировки пентацина в зависимости от уровней и пути поступления соединений плутония;
- определение кратности введения препарата, учитывая возможность получения одинакового дозиметрического выигрыша при снижении количества инъекций в течение курса;
- определение критериев для обоснования продолжительности курса декорпорации, основываясь на мероприятиях дозиметрического сопровождения, для решения вопросов о своевременной отмене или продолжении курса;
- обоснование возможности проведения пролонгированного курса декорпорации в случае высоких уровней поступления.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

2.1 Этапы дозиметрического обследования при аварийном поступлении актинидов

При получении информации о поступлении в организм работника изотопов плутония и америция-241 в лаборатории №3 отдела радиационной безопасности и дозиметрии ФГБУН ЮУрИБФ ФМБА России для пострадавшего выполняются мероприятия специального индивидуального дозиметрического контроля – биофизическое обследование и обследования на установке счетчик излучения человека (СИЧ) для получения оценки величины поступления радионуклидов и дозы внутреннего облучения, включающие:

при ингаляционном поступлении

- измерение содержания изотопов плутония и америция-241 в экскретах;
- измерение содержания америция-241 в легких;

при раневом поступлении

- измерение содержания изотопов плутония и америция-241 в экскретах;
- измерение содержание изотопов плутония, америция-241 в месте ранения.

Согласно действующим нормативным документам, дозиметрическое сопровождение случаев аварийного облучения состоит из нескольких этапов, которые определены исходя из уровней поступления и ожидаемого поведения радионуклидов в организме человека [10, 12, 118].

На этапе предварительной оценки дозы (в первые сутки после поступления) получают экспресс-оценки величины поступления и ОЭД. При выполнении предварительного обследования используются экспрессные методы: СИЧ, альфа-радиометрия. В случае поступления радионуклидов через поврежденные кожные покровы производится первоначальное измерение содержания изотопов плутония

и америция-241 в месте ранения гамма-спектрометрическим методом и принимается решение о необходимости хирургического вмешательства. В зависимости от полученных оценок ОЭД проводятся мероприятия по оказанию специализированной медицинской помощи, включая введение пентацина [12].

Этап первичной оценки дозы включает измерения содержания радионуклидов в экскретах.

Этап уточнения оценки дозы включает анализ проб экскретов и/или измерение на установках СИЧ активности радионуклидов в месте ранения.

На этапе заключительного обследования происходит получение окончательной оценки величины поступления и ОЭД с учетом результатов измерений суточных порций мочи, собранных не менее чем через 100 дней после завершения комплекснотерапии.

Продолжительность обследования составляет от нескольких часов до 6-8 месяцев в зависимости от уровней поступления и оценки ОЭД.

2.2 Методы измерения, используемые при дозиметрическом обследовании в случае аварийного поступления актинидов

В лаборатории №3 отдела радиационной безопасности и дозиметрии ФГБУН ЮУриБФ ФМБА России измерения содержания изотопов плутония и америция-241 в пробах суточного количества мочи (СКМ) выполняются в соответствии с МВИ «Методика выполнения измерения активности изотопов плутония, америция, урана и тория в биосубстратах на спектрометре альфа излучения «ORTEC OSTETE RSTM»» [119]. Методики химической подготовки проб, применяемых в ЮУриБФ для проведения альфа-спектрометрических измерений ^{239}Pu в моче, основаны на осаждении Pu и Am с фосфатами Ca и Mg в присутствии ^{242}Pu , отделении и минерализации осадка в азотной кислоте. Плутоний и америций разделяются сорбцией на анионите. Для выделения плутония из элюента используется метод электролитического осаждения на металлические диски диаметром 18 мм, и изотопы ^{238}Pu и $^{239,240}\text{Pu}$ измеряются на

полупроводниковом альфа-спектрометре EG&G ORTEC. Предел детектирования составляет 0,5 мБк в суточной пробе мочи.

Измерения содержания ^{241}Am в легких выполняются в соответствии с МВИ «Америций-241. Определение активности в легких методом измерения на установке СИЧ 7.5» [120]. Детекторы установки СИЧ располагаются в защитной камере, представляющей собой комнату с размерами 2650×2320×2150 мм, выполненную из свинца и облицованную изнутри листами стали, меди и кадмия, для снижения воздействия внешнего излучения. Для измерения активности радионуклидов в теле человека используются детекторы фирмы «Canberra» из высокочистого германия модели GL3825. Активная площадь каждого детектора составляет 3800 мм². Электронное оборудование располагается вне защитной камеры и соединяется посредством кабелей с детекторами. Оборудование представляет собой три высоковольтных источника питания Canberra 9645, три спектрометрических усилителя Canberra 9615, три аналогоцифровых преобразователя Canberra 9635, два интерфейса сбора данных многоканального амплитудного анализатора Canberra 556. Эти компоненты размещены в двух каркасах с источниками питания NIM 2100. Управление электронным оборудованием, а также анализ спектрометрических данных осуществляется с помощью персонального компьютера и специального программного обеспечения – программ Genie-2000 и Abacos-2000.

Для измерения активности в легких используется два детектора, детекторы устанавливаются симметрично в точках, расположенных на 20 см ниже плеча и в 10 см от центра грудины. Для измерения соблюдается расположение детекторов по нормали к поверхности на расстоянии 1 см от пациента. Время измерения составляет 30 минут. Минимальная детектируемая активность в легких при стандартном времени измерения 30 минут в среднем составляет $12,5 \pm 3,8$ Бк. Указанные величины являются индивидуальными для каждого измеряемого индивидуума и зависят как от антропометрических параметров измеряемого человека, так и от присутствия других радионуклидов в измеряемых органах.

Содержание радиоактивных нуклидов в месте ранения определяется с учётом поглощения излучения в ткани кожи на установке СИЧ согласно МВИ «Гамма-спектрометрический метод выполнения измерений активности америция-241 и плутония-239 при их взаимном присутствии в поврежденной коже человека» [121].

2.3 Статистические методы обработки данных

Для сравнения качества подгонки данных измерений к используемой модели использовался информационный критерий Акаике (AIC). Это критерий для выбора лучшей из нескольких статистических моделей, построенных на одном и том же наборе данных и использующих логарифмическую функцию правдоподобия. Критерий является не статистическим, а информационным, поскольку основан на оценке потери информации при уменьшении числа параметров модели [123].

Для проверки согласия фактических данных расчетным проверялись предположения: нормальность распределения остатков с нулевым смещением (или логнормальность, сводящаяся к нормальности); остатки подчиняются одному закону распределения; все остатки являются независимыми. Для проверки согласия использовались статистические критерии [124]:

- критерий Фостера-Стюарта использовался для проверки отсутствия тренда как в средних значениях остатков, так и в дисперсиях;
- критерий Шапиро-Уилка использовался для проверки нормальности распределения остатков. Критерий Шапиро-Уилка основан на оптимальной линейной несмещенной оценке дисперсии к ее обычной оценке методом максимального правдоподобия;
- U-критерий Манна-Уитни был использован для проверки наличия смещений распределения остатков относительно нуля. Критерий позволяет выявлять различия в значении параметра между малыми выборками. Этот метод позволяет определить, достаточно ли мала

зона перекрещивающихся значений между двумя рядами. Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны;

- критерий Дарбина-Уотсона использовался для проверки гипотезы о том, что остатки модели независимы. Эта статистика позволяет исследовать корреляцию между остатками. Остатки представляют собой разность между наблюдаемыми значениями переменной и значениями переменной, оцененными с помощью модели. Если остатки коррелированы, то модель неадекватно описывает данные, т.к. не выполняется предположение о независимости ошибок в регрессионной модели. Критические точки статистики Дарбина-Уотсона табулированы. На практике применение критерия Дарбина-Уотсона основано на сравнении величины критерия с критическими значениями (нижним и верхним) для заданного уровня значимости, зависящими от числа наблюдений и числа независимых переменных модели;
- коэффициент детерминации выражает долю дисперсии зависимой переменной, объясняемую регрессионной моделью с заданным набором независимых переменных. Коэффициент детерминации позволяет оценивать соответствие регрессионной модели исходным данным. В работе был вычислен скорректированный коэффициент детерминации, являющийся нижней границей для обычного коэффициента детерминации.

2.4 Специализированный программный код для реализации модели поведения плутония в присутствии пентацина

Специалистами группы программно-информационного обеспечения и поддержки лаборатории №3 отдела радиационной безопасности и дозиметрии ФГБУН ЮУрИБФ ФМБА России был разработан программный код,

реализующий биокинетическую модель поведения плутония в организме в присутствии ДТПА *K. Konzen et al. 2016* [91, 92]. Программный код позволяет оценивать поступление, накопление в камерах и выведение плутония с мочой и калом при разных типах поступления плутония и разных режимах введения хелата.

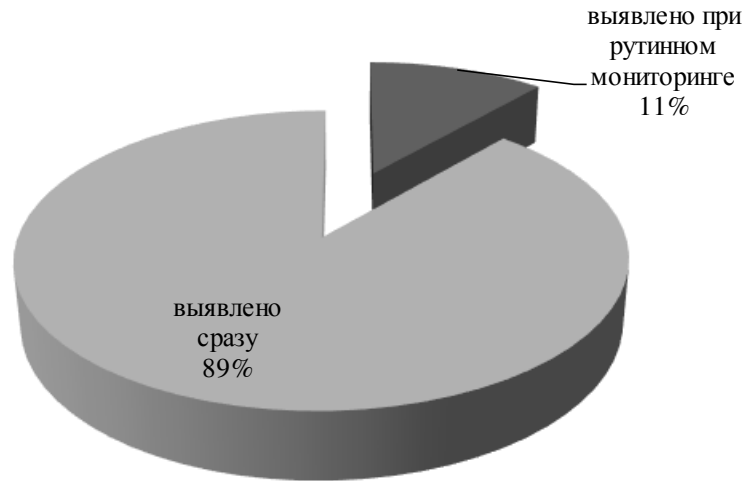
ГЛАВА 3. ОБЗОР СЛУЧАЕВ АВАРИЙНОГО ПОСТУПЛЕНИЯ АКТИНИДОВ У РАБОТНИКОВ ПО «МАЯК» ЗА ПЕРИОД С 2000 ПО 2020 гг.

3.1 Структура случаев аварийного поступления актинидов у работников ПО «Маяк»

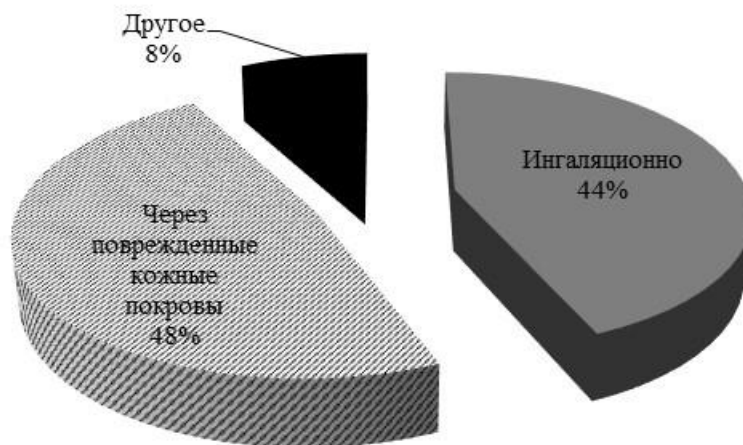
В последние десятилетия радиационная обстановка на ПО «Маяк» остается стабильно благоприятной [1, 2], тем не менее нештатные ситуации, в том числе и приведшие к поступлению актинидов, фиксируются ежегодно [4].

На рисунке 14 представлены данные о зафиксированных в лаборатории №3 отдела радиационной безопасности и дозиметрии ФГБУН ЮУрИБФ ФМБА России случаях (как приведших к поступлению, так и с неподтвержденным при обследовании поступлением) в зависимости от пути поступления и характера их выявления. Как следует из данных на рисунке 14а, большинство работников, вовлеченных в ситуации, в том числе приведшие к поступлению актинидов, были своевременно выявлены и направлены в лабораторию дозиметрии внутреннего облучения ЮУрИБФ (89% от общего количества), остальные 11% случаев были выявлены при проведении текущего индивидуального дозиметрического контроля (ИДК) либо по повышенным уровням экскреции плутония с мочой, либо по результатам измерений на установке СИЧ.

Случаи радиационного воздействия (возможного и подтвержденного) по основным типам путей поступления были распределены практически одинаково (рисунок 14б).



а)



б)

Рисунок 14 – Распределение случаев в зависимости от сроков выявления (а) и пути поступления актинидов (б)

Распределение всех случаев (работники, направленные предприятием при возникновении нештатной ситуации, а также случаи поступления актинидов, выявленные при проведении текущего ИДК), зафиксированных в лаборатории дозиметрии внутреннего облучения ЮУриБФ, начиная с 2000 г., в зависимости от года выявления, показано на рисунке 15.

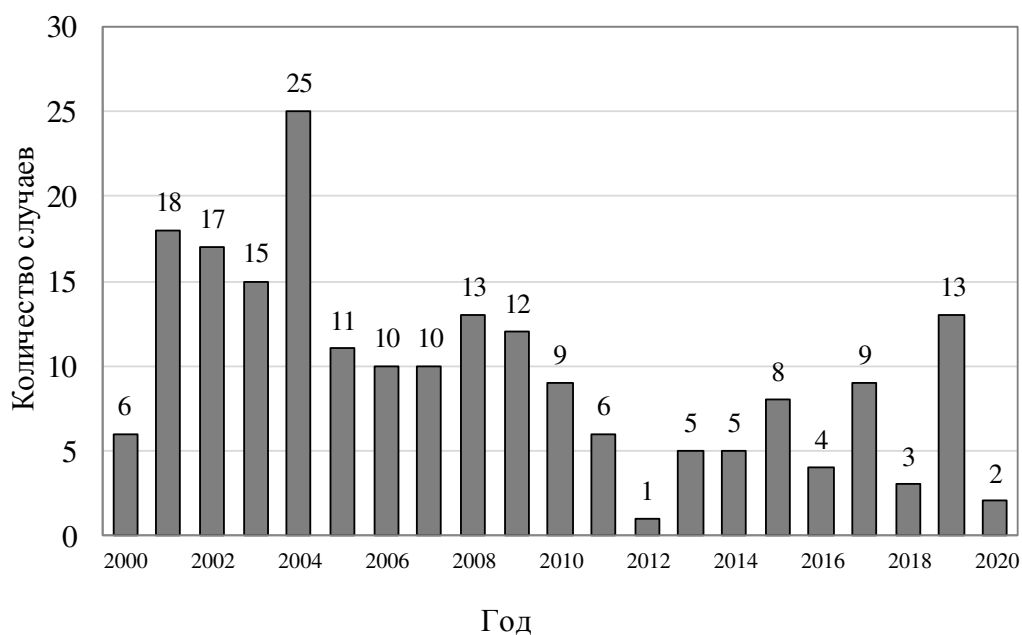


Рисунок 15 – Распределение случаев по годам выявления

В начале 2000-х гг. преобладали ситуации с поступлением актинидов ингаляционным путем, а в последнее десятилетие превалируют случаи поступления актинидов в результате повреждения кожных покровов (рисунок 16).

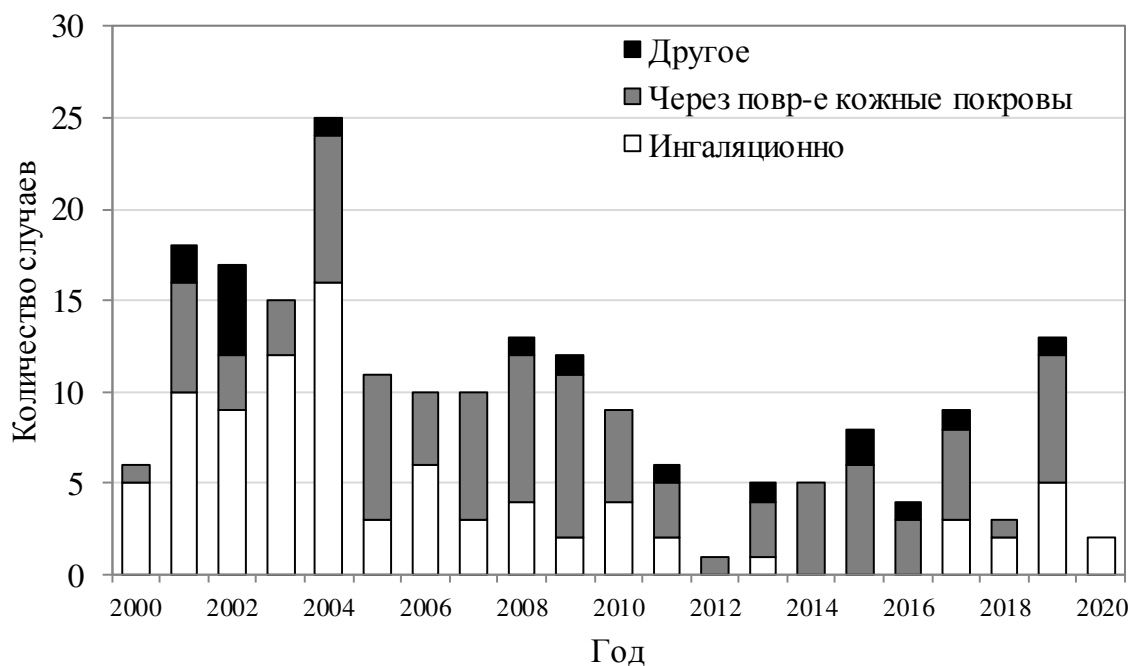


Рисунок 16 – Распределение случаев в зависимости от года выявления и пути поступления

В 30% случаев первоначально измеренное содержание актинидов в месте травмы превышало 74 Бк (рисунок 17). Согласно рекомендациям МАГАТЭ, такие уровни являются показанием к хирургическому удалению загрязненных тканей [16].

В МУ «Порядок взаимодействия предприятий Госкорпорации «Росатом» и органов и организаций ФМБА России при нестандартном (раневом) и аварийном ингаляционном поступлении изотопов плутония и америция-241» установлены следующие требования к проведению хирургического вмешательства: при обнаружении в ране уже 40 Бк суммарной активности радионуклидов должно выполняться иссечение загрязненных тканей [12]. Переход в кровь такого количества плутония за 50 лет формирует эффективную дозу, равную 20 мЗв, тогда как ранее рекомендованный МАГАТЭ предел 74 Бк за 50 лет формирует ОЭД, равную 50 мЗв.

В установленном порядке регистрации доз при аварийном поступлении в случае превышения допустимого дозового предела (ОЭД выше 50 мЗв) за допустимый уровень воздействия принимается величина годовой эффективной дозы ($ЭД_{\text{год}}$). Под годовой эффективной дозой понимается сумма эффективной дозы внешнего облучения, полученной за календарный год, ожидаемой эффективной дозы, обусловленной поступлением радионуклидов при нормальной эксплуатации ИИИ за этот же год и эффективной дозы, сформированной за календарный год от аварийного поступления изотопов плутония и америция-241. $ЭД_{\text{год}}$ не должна превышать 20 мЗв.

В 9% случаев начальное отложение актинидов в месте травмы превышало 2000 Бк (рисунок 17). Согласно исследованиям *М.Э. Сокольникова с соавт., консервативные* оценки рисков показывают, что в случае поступления 2000 Бк ^{239}Pu в кровь может быть достигнут **предел** допустимого приращения пожизненного риска за год, принятый НРБ-99/2009 на уровне 0,001 [80, 122].

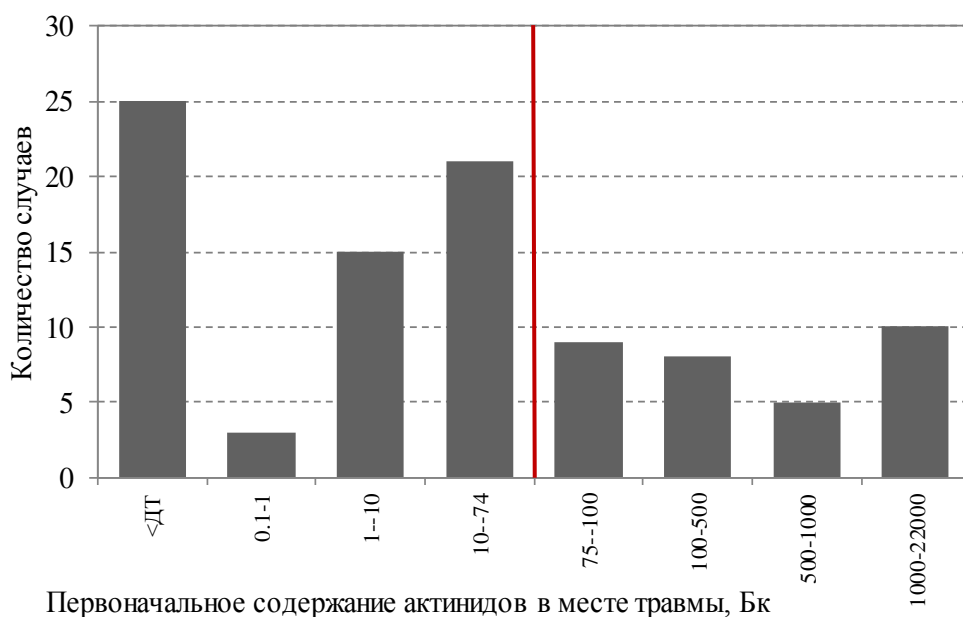


Рисунок 17 – Распределение случаев в зависимости от содержания актинидов в месте ранения

При поступлении актинидов ингаляционным путем, оценки ожидаемой эффективной дозы (ОЭД) на уровне 20 мЗв были получены для двух работников, оценки ОЭД в интервале от 20 до 50 мЗв – для двух работников, и в интервале от 50 до 200 мЗв – для двух работников.

3.2 Анализ эффективности выполненных курсов хелатотерапии у работников ПО «Маяк»

Ранее автором были проведены исследования по изучению эффективности хелатотерапии, выполненной в случаях аварийного поступления актинидов в организм лиц из персонала ФГУП «ПО «Маяк» [44, 45]. Было проанализировано четыре случая с разными уровнями поступления плутония через поврежденные кожные покровы и различной длительностью курса хелатотерапии. Эффективность хелатотерапии определялась отношением выведенного количества плутония к поступившему количеству. Для случаев с отложенным введением пентацина эффективность лечения *ДТПА* составляла не более 16%.

Эффективность неотложного применения пентацина была оценена на уровне 40 и 80%, что демонстрирует важность своевременного выявления случаев поступления актинидов в организм и начала выполнения декорпорации.

Анализ случаев аварийного поступления у персонала ПО «Маяк» за 2000-2020 гг. показал, что для большинства случаев схема курса декорпорации включала ежедневные инъекции пентацина. Во всех случаях наблюдалось ускорение выведения актинидов с мочой, хотя была отмечена необходимость в оптимизации методов декорпорации в целях получения одинакового дозиметрического «выигрыша» при снижении количества инъекций в течение курса. На рисунке 18 представлено распределение случаев в зависимости от количества инъекций на курс. Из более 100 пострадавших, для которых выполнялись инъекции пентацина, в 50% случаев лечение ограничивалось 1-3 инъекциями, и только для 6 % случаев проводились длительные курсы, от 25 до 60 инъекций. Наиболее частой дозировкой на инъекцию была доза 0,5 г (более чем в 60% случаев), максимальная дозировка составляла 1 г и употреблялась только для 1% случаев (рисунок 19). Более чем в 20 случаях применялись ингаляции пентацином, в трех из них количество ингаляций было более пяти.

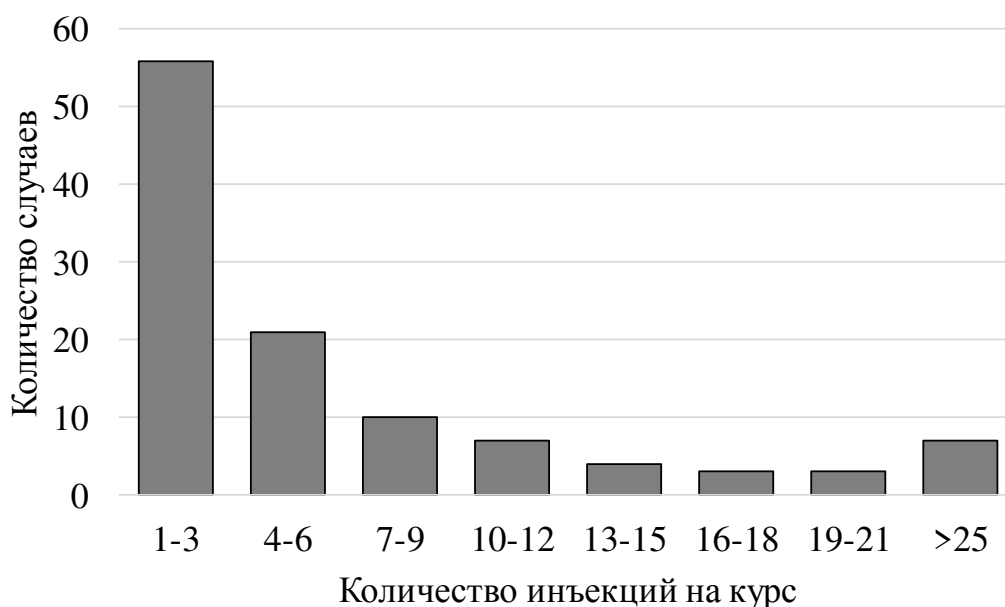


Рисунок 18 – Распределение случаев в зависимости от количества инъекций на курс хелатотерапии

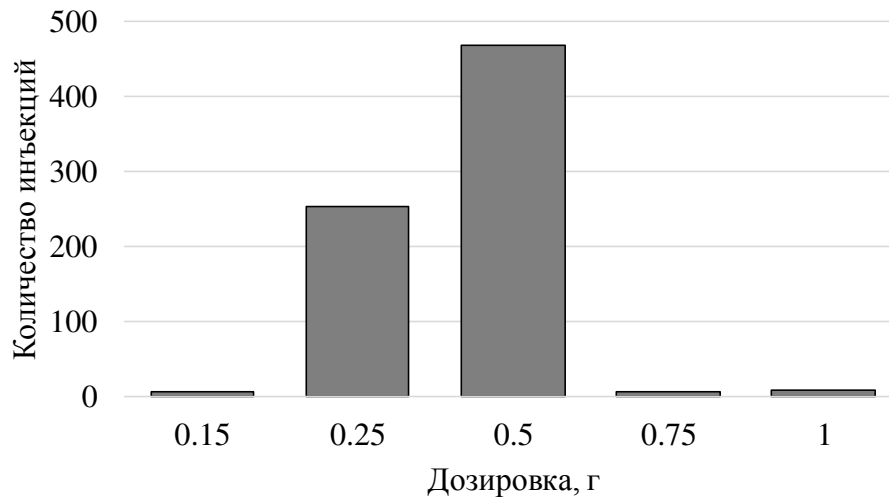


Рисунок 19 – Распределение случаев в зависимости от дозировки пентацина на инъекцию

3.3 Заключение

Показано, что в период с 2000 по 2020 гг. на ПО «Маяк» ежегодно фиксировалось от одной до 25 нештатных ситуаций, в том числе приведших к поступлению актинидов. В последнее десятилетие преобладали случаи поступления актинидов в результате повреждения кожных покровов. В 30% случаев (32 человека) первоначально измеренное содержание актинидов в месте травмы превышало 74 Бк, что при полном переходе активности в кровь может за 50 лет формировать ОЭД, равную 50 мЗв. При поступлении актинидов ингаляционным путем, оценки ОЭД на уровне и выше 50 мЗв были получены для двух работников.

Эффективность выполненных курсов декорпорации препаратом пентацин, оцененная для четырех работников, была 40-80% при немедленном применении пентацина и не менее 16% при отложенном [44, 45]. Для большинства случаев схема длительных курсов декорпорации включала ежедневные инъекции пентацина. Максимальная дозировка пентацина составляла 1 г, ее использовали только для 1% случаев.

ГЛАВА 4. ВАЛИДАЦИЯ МОДЕЛИ ПОВЕДЕНИЯ ПЛУТОНИЯ В ОРГАНИЗМЕ В ПРИСУТСТВИИ ХЕЛАТА KONZEN ET AL.

4.1 Верификация программного кода, реализующего модель Konzen et al.

Программный код, реализующий биокинетическую модель поведения плутония в организме в присутствии ДТПА *K. Konzen et al. 2016* [91, 92], позволяет оценивать поступление, накопление в камерах и выведение плутония при ингаляционном, раневом поступлении и поступлении в кровь.

Чтобы убедиться в правильности решения задачи, программный код был верифицирован на основании опубликованных данных функций выведения и удержания от ингаляционного и раневого поступления 1 Бк ^{239}Pu в организм.

На рисунке 20 представлены графики функций удержания и выведения от ингаляционного поступления в организм 1 Бк нерастворимых соединений ^{239}Pu с АМАД 5 мкм из 68 Публикации МКРЗ (рисунок 20а) в сравнении со значениями, полученными с помощью разработанного программного кода (рисунок 20б).

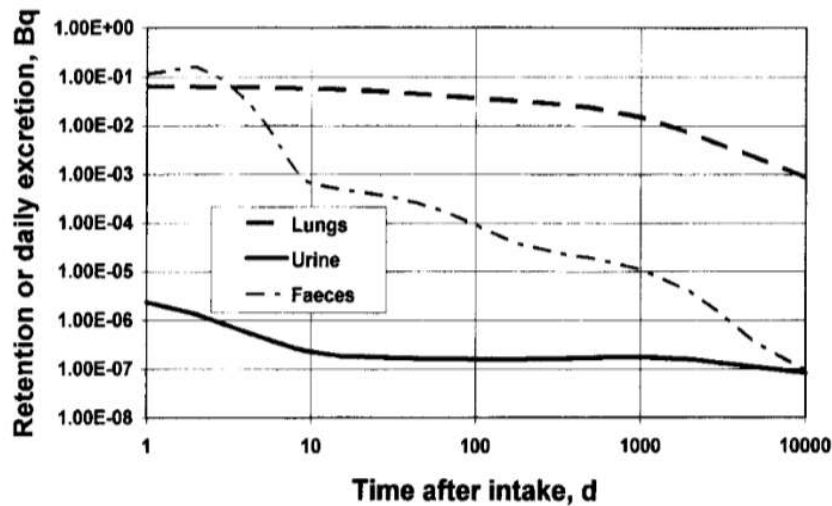
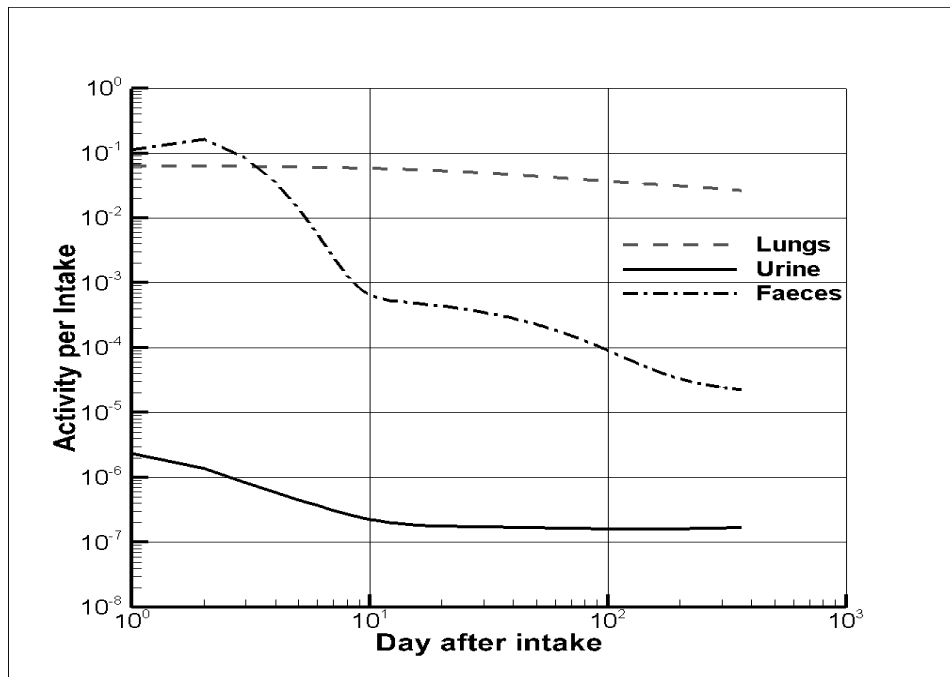


Fig. A.12.8. ^{239}Pu or ^{240}Pu Inhalation Type S: predicted values (Bq per Bq intake) following acute intake.

a)



б)

Рисунок 20 – Функции удержания и выведения из Публикации 68 МКРЗ [97] (а) и полученные с помощью разработанного программного кода (б)

В таблицах 8 и 9 представлены результаты, полученные *K. Konzen et al. 2015* (таблица 8) с использованием модели поведения плутония в присутствии ДТПА, и собственные результаты, полученные при использовании программного кода (таблица 9).

Таблица 8 – Выведение плутония с мочой и коэффициент выведения для сильного удержания ^{239}Pu в ране под действием ДТПА (^{239}Pu strong-retention wound urine enhancement due to DTPA single-injection administration methods (из [91])

День	Экскреция	Прим-е ДТПА (*)	Ускор. экскреция	Коэфф-т ускорения	Прим-е ДТПА (*)	Ускор. экскреция	Коэфф-т ускорения
1	0,00195	*	0,1443	74	*	0,1443	74
2	0,00283		0,0242	8,55	*	0,1382	48,8
3	0,00206		0,0025	1,21	*	0,0553	26,8
4	0,00140		0,0019	1,36		0,0069	4,93

Таблица 9 – Выведение плутония с мочой и коэффициент выведения для сильного удержания ^{239}Pu в ране под действием ДТПА

День	Экскреция	Прим-е ДТПА (*)	Ускор. экскреция	Коэфф-т ускорения	Прим-е ДТПА (*)	Ускор. экскреция	Коэфф-т ускорения
1	0,00195	*	0,1442	74	*	0,1442	74
2	0,00283		0,0242	8,54	*	0,1381	48,8
3	0,00206		0,0025	1,20	*	0,0553	26,9
4	0,00140		0,0019	1,36		0,0069	4,94

Сопоставление данных на соответствующих графиках и в таблицах позволяет сделать вывод о правильной реализации поставленной задачи, т.е. можно считать, что программный код работает верно.

4.2 Валидация модели Konzen et al. на случаях аварийного поступления у работников ПО «Маяк»

Для валидации модели было выбрано четыре случая с разными типами поступления (три раневых и один ингаляционный) и разными режимами хелатотерапии. Дозиметрическое сопровождение выполнялось специалистами лаборатории №3 отдела радиационной безопасности и дозиметрии ФГБУН

ЮУрИБФ ФМБА России, лечение проводилось в центре профпатологии (ЦПРП ФМБА России).

Случай 97247 (немедленное применение пентацина). Работница ФГУП «ПО «Маяк» с острым поступлением через поврежденные кожные покровы с последующим иссечением загрязненных тканей с известной датой поступления. Первая инъекция пентацина была сделана на здравпункте ФГУП «ПО «Маяк» после возникновения нештатной ситуации, порция мочи перед началом лечения не собиралась. Хирургическое удаление загрязненных тканей в первый день после поступления позволило снизить уровни загрязнения практически на 90%. Курс хелатотерапии проводился в течение 16 дней в стационаре ЦПРП, начиная с первого дня, ежедневно в дозировке 0,25 г.

Случай 112570 (немедленное применение пентацина). Работник с микротравмой пальца с последующим иссечением загрязненных тканей, с известной датой поступления. В первый день после поступления было выполнено хирургическое иссечение загрязненных тканей, остаточное содержание актинидов в месте ранения составило более 600 Бк. Первый курс хелатотерапии для работника был выполнен в условиях стационара ЦПРП в течение 11 недель, начиная с первого дня после поступления: первый месяц ежедневно, затем через день – всего 59 инъекций с учетом введенной на здравпункте. Дозировка составляла 0,5 г, начиная с 42 суток дозировка снижена до 0,25 г. Ввиду высоких уровней поступления в ЦПРП с учетом рекомендаций специалистов отдела радиационной безопасности дозиметрии ЮУрИБФ были проведены два дополнительных курса декорпорации – три инъекции по 0,5 г на 188, 189 и 190 сутки после поступления и четыре по 0,25 г с 630 по 633 сутки. Результаты измерения содержания актинидов в месте ранения и результаты измерения содержания в моче, выполняемые в течение лечения и после выписки из стационара, свидетельствовали об отсутствии перехода из места ранения в кровь.

Случай 1837 (отложенное применение пентацина). Работник с выявленной в ходе планового ИДК микротравмой пальца правой руки с последующим иссечением загрязненных тканей, точная дата поступления

неизвестна. Со слов пострадавшего могло пройти около месяца с момента нештатной ситуации (принято, что поступление могло произойти в середине периода между травмированием и обнаружением микротравмы). В результате иссечения загрязненных тканей удалено более 99% загрязнения. Курс терапии включал ежедневные инъекции пентацина (с 15 по 34 сутки после обнаружения, всего 20 инъекций с дозировкой 0,25 г).

Случай 78613 (немедленное применение пентацина). Работник с ингаляционным поступлением с известной датой поступления. Хелатотерапия была начата на здравпункте предприятия сразу после возникновения нештатной ситуации, всего было выполнено шесть инъекций пентацина с дозировкой 0,5 г.

Для выполнения валидации рассчитывалось суточное содержание плутония в моче по модели *K. Konzen et al. 2016* (расчетное значение) в те же дни, когда оно определялось фактически (фактические значения).

Для каждого случая был подобран наиболее вероятный сценарий поступления. Для выбора наиболее вероятного типа поступившего соединения по модели использовались все имеющиеся результаты измерений.

С целью сравнения качества подгонки данных использовался информационный критерий Акаике [123]. Он позволяет сравнивать и выбирать наиболее пригодные модели поступления (в данном случае, выбор типа соединения) через функцию правдоподобия на одном наборе данных с одинаковыми весами. Наилучшая модель имеет наименьшее AIC значение среди всех. Т.е., имеет смысл сравнивать значения AIC, к примеру, для АМАД 1 мкм и 5 мкм, но нельзя сравнивать между собой значения AIC для разных наборов исходных данных.

При вычислении полагалось, что вариабельность ведет себя по формуле

$$A_{meas} = A_{calc} \exp(\varepsilon), \quad (1)$$

где A_{meas} – измеренное значение активности,

A_{calc} – значение активности, вычисленное по модели,

ε – вариабельность (случайная величина) с нормальным распределением.

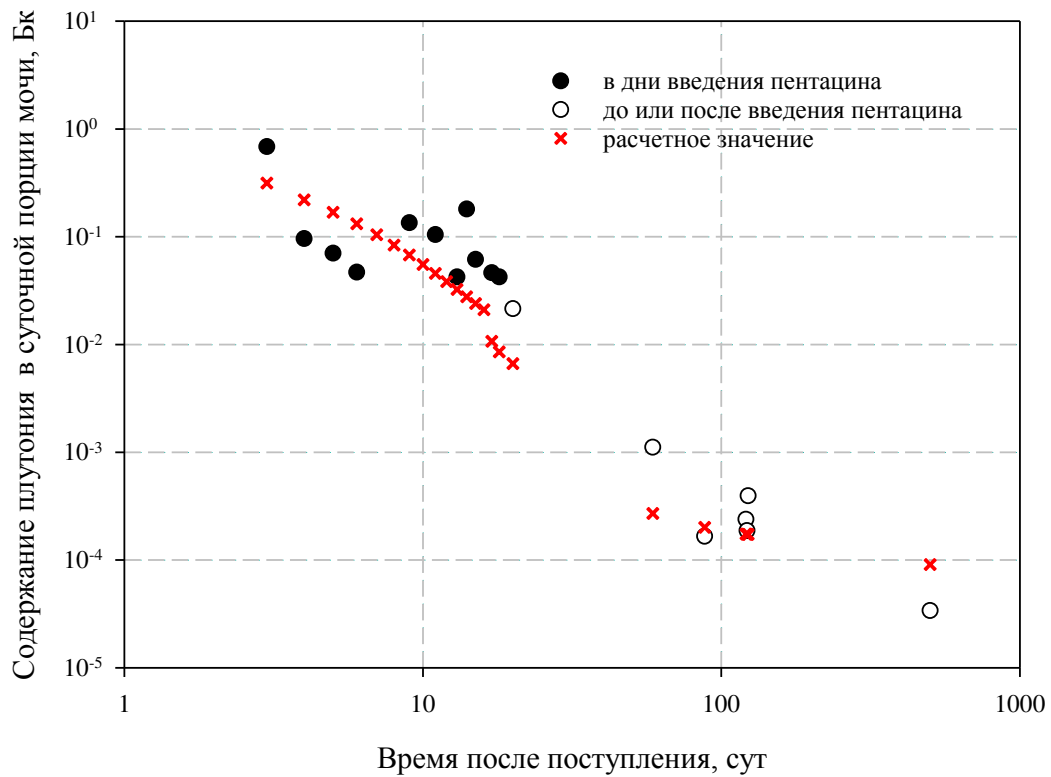
Для продолжения исследования следует сделать переход к исследованию логарифмов от A_{meas} , A_{calc} и $\exp(\varepsilon)$.

Результаты валидации модели *K. Konzen et al. 2016* для каждого анализируемого случая представлены в таблице 10. В качестве критерия пригодности модели использована разность полученного для данной модели критерия АІС с наименьшим значением критерия из всех для анализируемого случая.

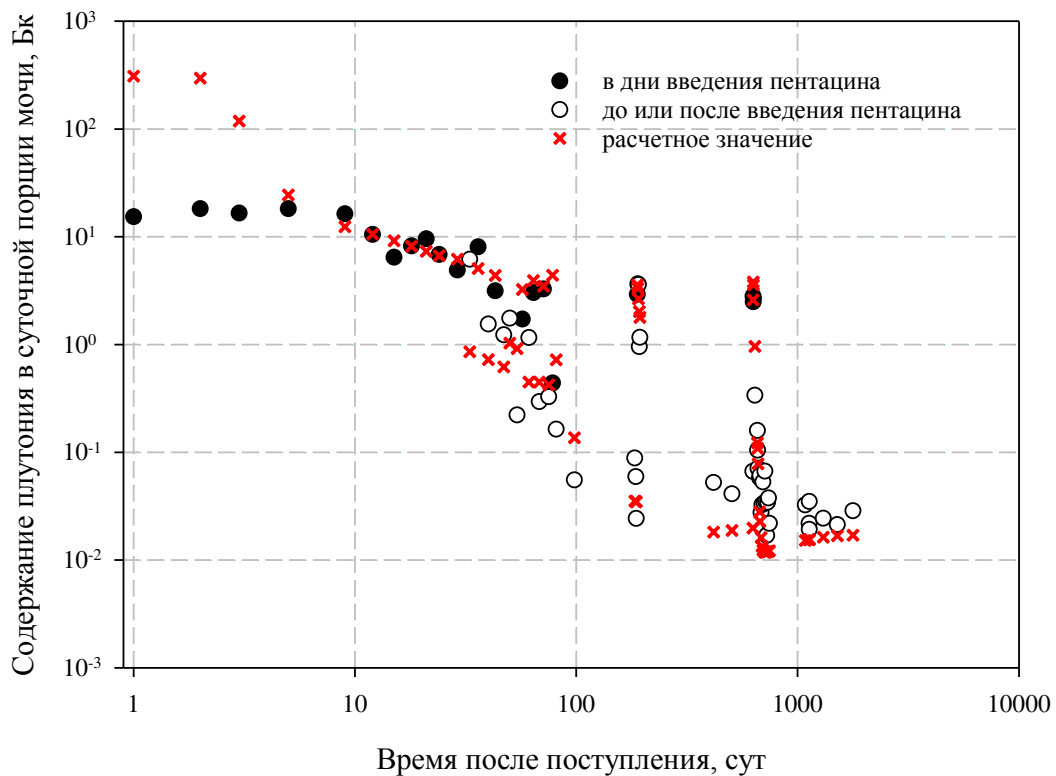
Таблица 10 – Значение поступления и разность АІС

	Тип соединения				
	Раневое поступление				В кровь
	Слабое удержание	Умеренное удержание	Сильное удержание	Прочное удержание (сверхсильное)	
Случай 97247					
Поступление, Бк	11,1	7,2	7,1	25.1	13.8
Разность АІС	4,4	0	2,0	8.7	4.9
Случай 112570					
Поступление, Бк	6604	4019	2148	2557	7639
Разность АІС	45,8	25,7	0	39.9	51.4
Случай 1837					
Поступление, Бк	655	635	678	1463	663
Разность АІС	10,7	9,3	0	1.6	9.5
Случай 78613					
	Ингаляционное поступление				
	Б (быстро растворимые)	П (растворимые с промежуточной скоростью)		М (медленно растворимые)	
Поступление, Бк	71	123		5750,27	
Разность АІС	16,2	0,9		0	

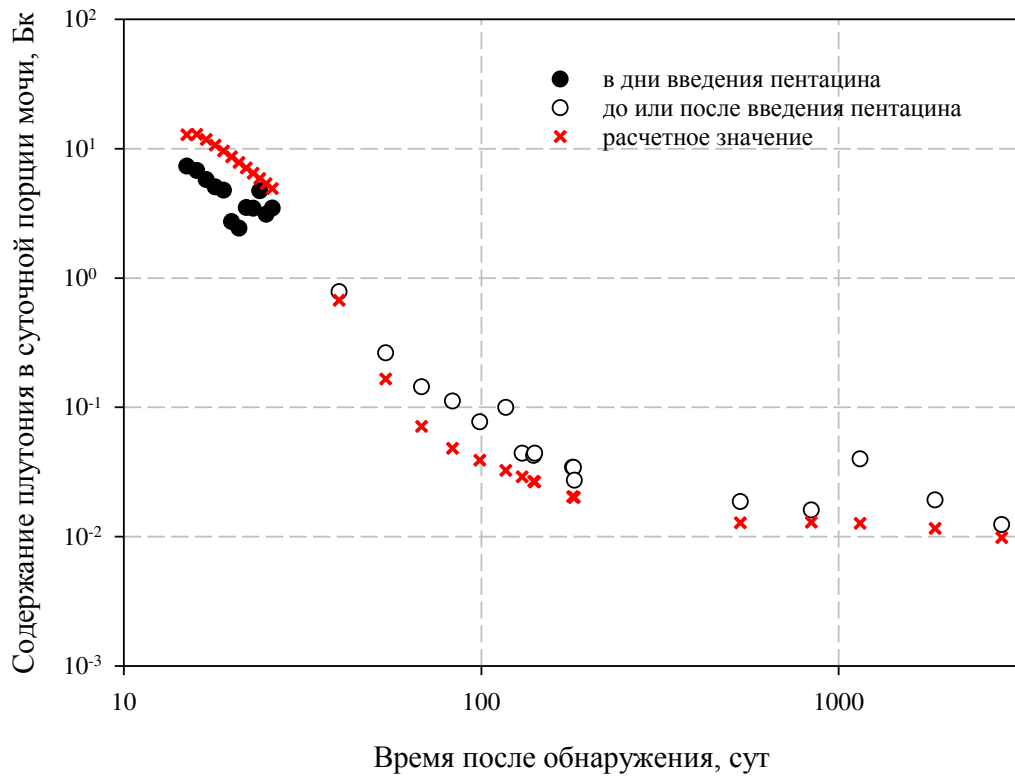
На рисунке 21 показана динамика экскреции ^{239}Pu с мочой для наилучшего сценария поступления в каждом случае.



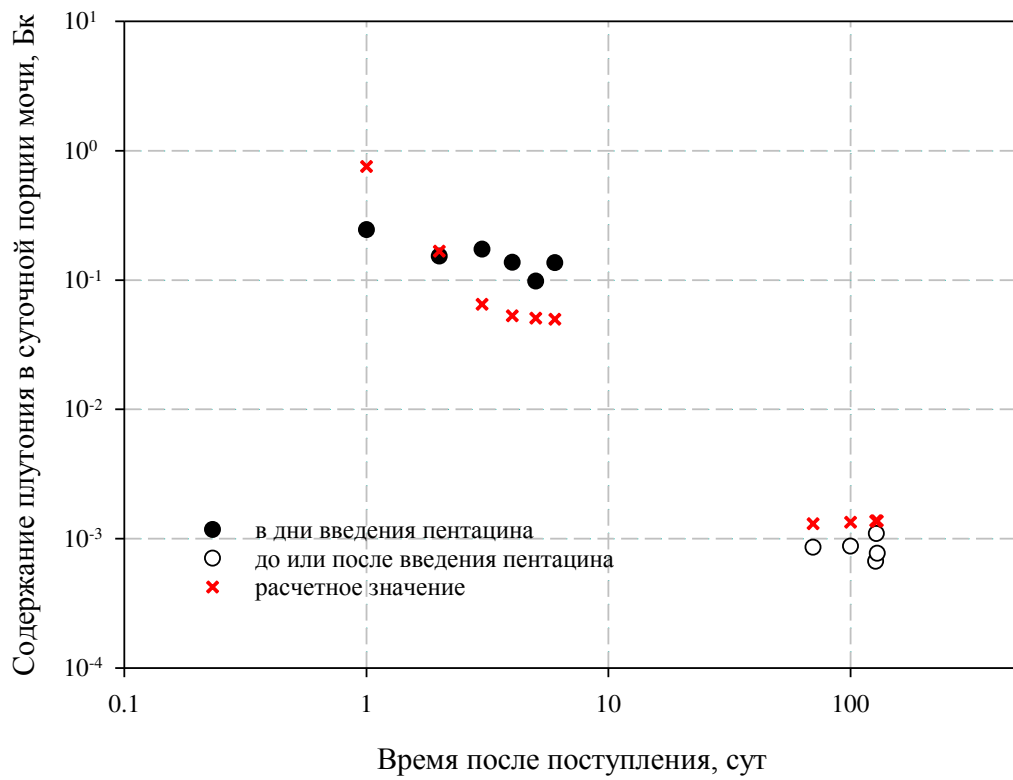
а)



б)



в)



г)

Рисунок 21 – Валидация модели, динамика экскреции ^{239}Pu с мочой: **случай 97247**
(а), случай 112570 (б), случай 1837 (в), случай 78613 (г)

Большой набор исходных данных позволяет достаточно точно определить тип и количество поступившего соединения, следовательно, затем позволяет получить довольно точные расчетные оценки (рисунок 21).

Для оценки согласия реального распределения данных с определенным видом теоретического распределения применяются специальные критерии. В таблице 11 представлены значения критериев, использованных для проверки согласия фактических данных расчетным: критерий нормальности Шапиро-Уилка, критерий автокорреляции Дарбина-Уотсона, U-критерий Манна-Уитни, критерий Фостера-Стюарта (во всех рассматриваемых критериях уровень значимости выбирался на уровне 5%) [124].

Таблица 11 – Значения статистических критериев согласия

Критерий	Случай			
	1837	78613	97247	112570
критерий Шапиро-Уилка	0,048	0,141*	0,194*	0,001
критерий Дарбина-Уотсона	0,263	0,842	0,894	0,739
скорректированный коэффициент детерминации	0,918**	0,921**	0,880**	0,827**
критерий Манна-Уитни	0,131#	0,147#	0,012	0,034
критерий Фостера-Стюарта (mean)	0,822##	1,499##	-0,449##	0,443##
критерий Фостера-Стюарта (deviation)	3,265	-0,755##	0,021##	-10,95

* – Критерий Шапиро-Уилка не отвергает нормальность распределения остатков, т.к. его значение выше критического значения критерия.

** – Скорректированный коэффициент детерминации указывает на высокий уровень доли объясненной вариации.

– U-критерий Манна-Уитни не отрицает предположение о несмещенности среднего остатков относительно 0, т.к. его значение выше критического значения критерия.

– Критерий Фостера-Стюарта не отвергает отсутствие тренда у средних остатков и/или отсутствие тренда в отклонениях остатков, т.к. его значение меньше табличного.

Для всех случаев сравнение значения критерия Фостера-Стюарта, полученное для средних остатков, с табличными значениями показало, что гипотеза об отсутствии тренда у средних остатков не отвергается. Следовательно, подтверждается согласие фактических данных расчетным.

Для всех случаев значение статистики Дарбина-Уотсона меньше нижнего критического значения статистики, т.е. гипотеза о независимости остатков отвергается. Критерий Дарбина-Уотсона говорит о наличии автокорреляции, что может свидетельствовать о наличии зависимостей, которые не входят в модель регрессии или о слишком близком положении данных друг к другу на шкале времени, что не свидетельствует о наличии согласия фактических данных расчетным.

Кроме упомянутых критериев использовался скорректированный коэффициент детерминации. Так как для всех случаев его значение приближается к 1, существует высокий уровень доли объясненной вариации для всех наборов данных и соответствующих им регрессий, т.е. скорректированный коэффициент детерминации указывает на согласие фактических данных расчетным.

4.3 Заключение

Выполнена верификация программного кода, реализующего модель *Konzen et al.*: сравнение полученных данных с опубликованными значениями показало, что программный код работает верно.

Для валидации модели привлечено четыре случая аварийного поступления актинидов у работников ПО «Маяк». В целом, согласно выполненному статистическому анализу, получено, что модель *Konzen et al.* демонстрирует способность описывать динамику выведения плутония при разных схемах проведения декорпорации и разном времени между возникновением нештатной ситуации и началом введения пентацина, что позволяет использовать ее в целях обоснования оптимальной схемы декорпорации.

ГЛАВА 5. РАЗРАБОТКА ОБЩИХ ПРИНЦИПОВ ДЕКОРПОРАЦИИ ПРИ ПОМОЩИ ХЕЛАТА ПЕНТАЦИН В СЛУЧАЕ ПОСТУПЛЕНИЯ ПЛУТОНИЯ В ОРГАНИЗМ

Разработка и совершенствование биокинетических моделей поведения актинидов в присутствии *ДТПА* являются актуальными задачами дозиметрии. Усилия исследователей, направленные на создание модели для комплекса *Pu-ДТПА*, обусловлены как необходимостью немедленного получения дозовых оценок в случаях острого поступления для разработки эффективной тактики декорпорации, включая оперативное вмешательство, так и непосредственно для поиска оптимальной схемы выведения плутония.

Для обоснования оптимальной схемы декорпорации были выполнены теоретические расчеты по выбранной модели описания кинетики плутония в присутствии *ДТПА*, а также учтены существующие рекомендации по применению пентацина, изложенные в доступных литературных источниках.

В ходе исследования решались задачи поиска оптимальных методов проведения декорпорации при помощи пентацина:

- выполнялось обоснование выбора дозировки препарата в зависимости от уровней поступления;
- проводился расчет суточной экскреции ^{239}Pu с мочой для выбора оптимальной кратности введения препарата;
- проводились расчеты скорости выведения ^{239}Pu с мочой и скорости накопления ^{239}Pu в камерах для выбора оптимальной пролонгированной схемы декорпорации.

5.1 Обоснование выбора дозировки пентацина

Согласно экспериментальным исследованиям, связывание *ДТПА* и плутония происходит в крови, экстрацеллюлярных жидкостях и в печени [24, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53]. На рисунках 21 и 22 представлена динамика накопления

плутония в крови и печени в зависимости от пути поступления и типа поступившего соединения. Для расчетов использованы стандартные модели МКРЗ и НКРЗ США [20, 95, 96, 112]. Содержание плутония в органе или ткани демонстрирует, какое максимальное количество плутония будет доступно для связывания с ДТПА в i -момент времени, и, следовательно, какое количество ДТПА требуется для связывания данного количества плутония.

На кривых рисунка 22а отражено, что для растворимых соединений даже в случае непосредственного поступления плутония в кровь, содержание в ней быстро снижается и через 6 ч в крови циркулирует не более 64% от поступившего количества. Для соединений типа Коллоиды, Частицы, Фрагменты содержание в крови возрастает со временем, однако не превышает десятых долей процента. При ингаляционном поступлении (рисунок 22б) в первые сутки после поступления доля ^{239}Pu в крови в зависимости от типа соединения колеблется от 0,01 до 10%, снижаясь к 10 суткам до 0,001 и 0,05.

Отложение плутония в печени происходит в первые часы после поступления, а к 7-8 суткам содержание в печени достигает максимального значения (рисунок 23). Для расчетов использованы стандартные модели МКРЗ и НКРЗ США (системная модель публикации 67 МКРЗ, модель дыхательного тракта публикации 66 МКРЗ, модель ЖКТ публикации 30 МКРЗ, раневая модель публикации 156 НКРЗ США) [20, 95, 96, 112].

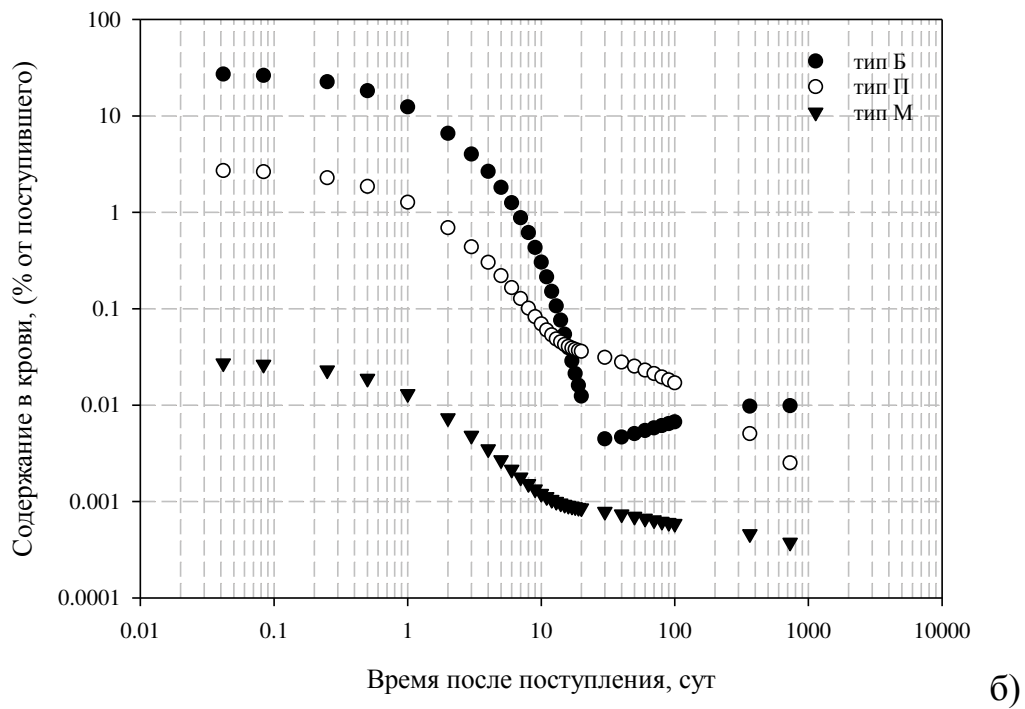
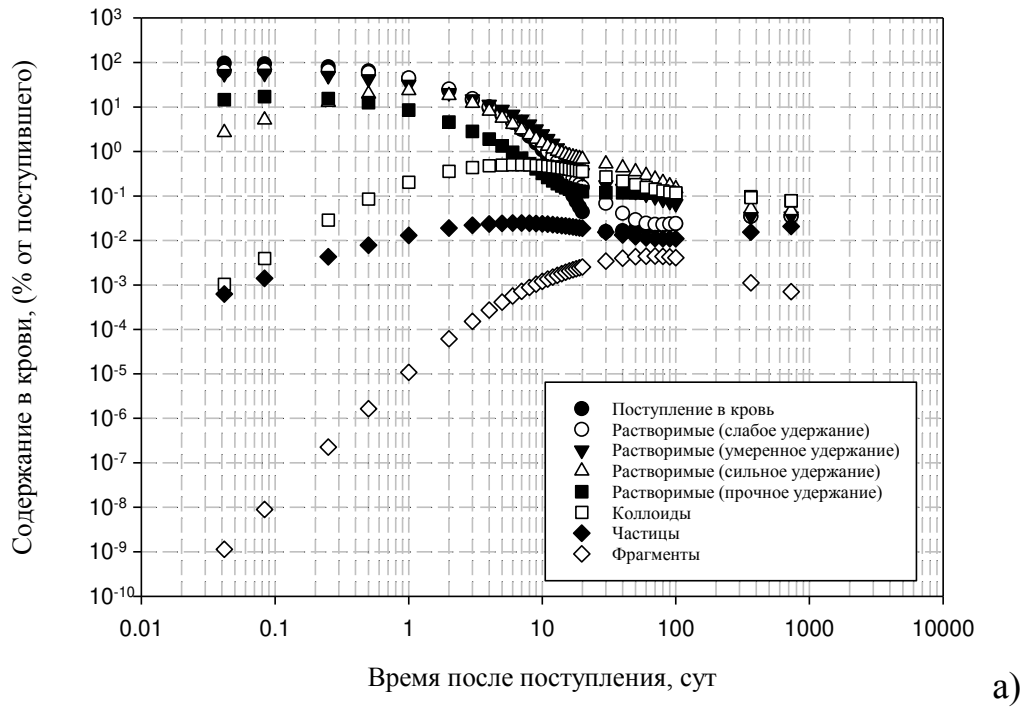


Рисунок 22 – Доля ^{239}Pu в крови (% от поступившего), в зависимости от типа поступившего соединения – а) через поврежденные кожные покровы; б) ингаляционно

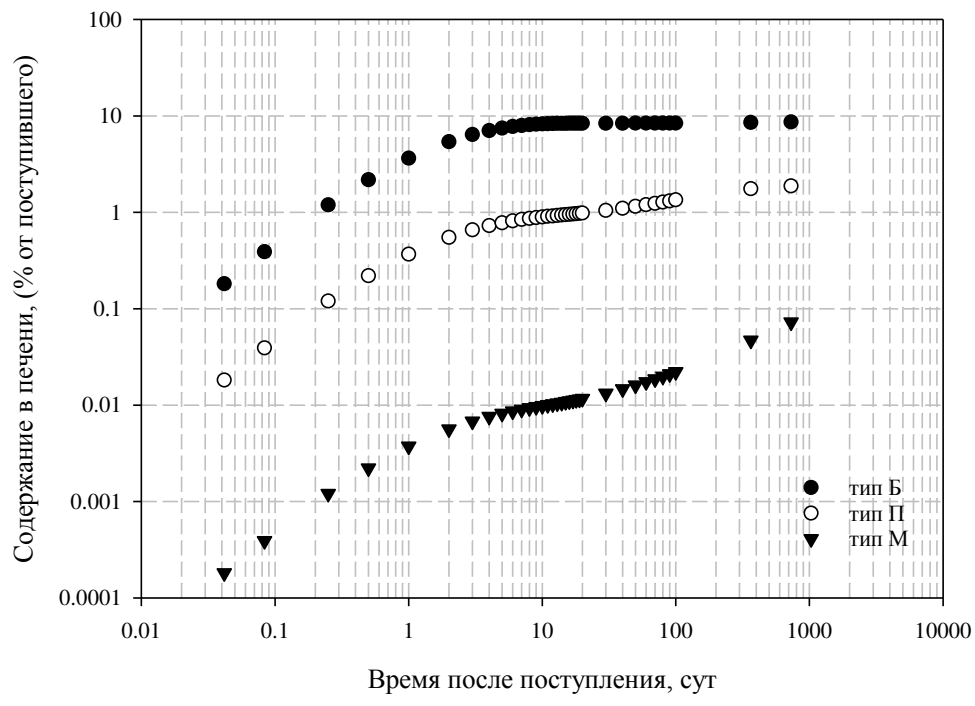
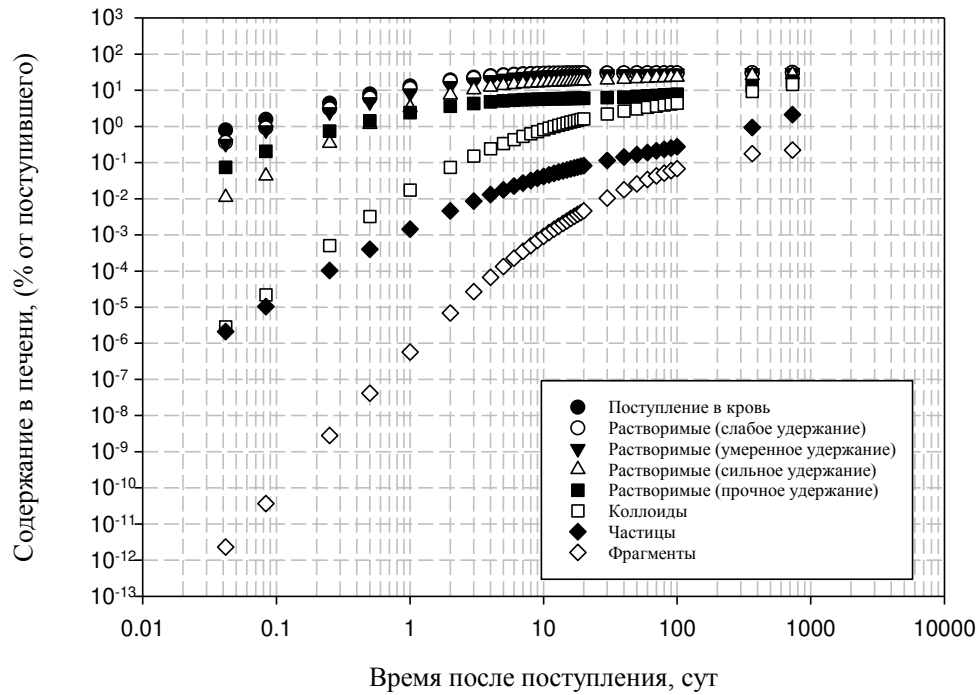


Рисунок 23 – Доля ^{239}Pu в печени (% от поступившего), в зависимости от типа поступившего соединения – а) через поврежденные кожные покровы; б) ингаляционно

Согласно экспериментальным исследованиям *P.W. Durbin et al.* с введением меченого ДТПА, в печени мышей в течение 6 ч после введения обнаруживается ДТПА [51]. В работе *P.W. Durbin et al.* приведены результаты исследований содержания ДТПА в печени только для внутрибрюшинного введения (в печени обнаруживается около 7% от введенного количества на десятую минуту после введения и около 1% через 6 ч после введения).

В случае высоких уровней поступления при неотложной хелатотерапии в большинстве литературных источников рекомендует увеличение дозировки пентацина до 1 г [15, 81]. Максимально допустимой дозой в Инструкции по применению пентацина указана доза 1,0 г [15]. Согласно используемой в данном исследовании модели описания кинетики плутония в присутствии ДТПА *K. Konzen et al. 2016*, накопление ^{239}Pu в печени значительно выше, чем предполагает стандартная модель Публикации 67 МКРЗ, так как в модели *Konzen et al.* использована собственная модифицированная системная модель [91, 92]. Следовательно, в период, когда накопление в печени будет достигать максимальных значений (в случае отложенного начала декорпорации), целесообразно проводить лечение ДТПА с высокой дозировкой пентацина (0,5-1,0 г), так как только 1-7% от введенного количества ДТПА достигает печени [51]. Для эффективного задействования «внутриклеточных» механизмов связывания актинидов и хелата, в соответствии с результатами экспериментов *O. Gremy et al.*, необходимо использовать достаточную дозировку ДТПА, которая будет способна связать накопленную в печени активность [57].

В большинстве зарубежных источников рекомендованной дозой является 1,0 г пентацина [19, 20, 81]. В работе *Л.А. Плотниковой с соавт.* показано, что увеличение дозы пентацина до 2,4 г не повысило уровень выводимого с мочой ^{239}Pu [38]. Исследования проводились в условиях стационара для установления оптимальной дозы пентацина и ритма введения для лиц с хроническим поступлением ^{239}Pu . Сравнение эффективности схемы введения через одни сутки и двое суток с данными ежедневного введения не показали значительных различий, что говорит не в пользу ежедневного применения пентацина.

Также не обнаружено значительной разницы в количестве выводимого ^{239}Pu при различных дозировках: в течение трех дней обследуемые получали по 1,0 г препарата, а после трехдневного перерыва по 0,5 г на протяжении трех дней, другая группа получала пентацин в тех же дозах, но в обратном порядке (0,5 г, затем 1 г). Следующей группе лиц пентацин давали по 0,5 г и 0,25 г по схеме описанной выше (0,5 г, затем 0,25 г; 0,25 г, затем 0,5 г), а затем назначали через день 0,25 г. Оказалось, что количество плутония, выделяемого за сутки с мочой при введении пентацина в дозах 1 г, 0,5 г, 0,25 г, существенно не отличается [38]. При назначении 0,25 г препарата наблюдалась тенденция к снижению эффективности терапии, исходя из этого авторы не рекомендуют дозировки ниже 0,25 г. Рекомендуемым оптимальным курсом в работе *Л.А. Плотниковой с соавт.* является применение пентацина курсом в 20 инъекций через день в дозировке 0,25 г с последующим перерывом на 4-6 месяцев.

Ранее в отчете лаборатории дозиметрии внутреннего облучения ЮУрИБФ были рассмотрены некоторые эффекты действия пентацина при различных сценариях поступления ^{239}Pu на базе разработанной модели поведения ^{239}Pu в присутствии ДТПА [90]. При большой дозировке введенного пентацина происходит эффект насыщения – коэффициент ускорения выведения ^{239}Pu с мочой при дозе в 0,25 г пентацина оценен как 53,9, а при дозе в 1 г и более – 59,3.

Действительно, согласно простейшим расчетам – количества молекул ДТПА, попадающих в кровь при внутривенном введении 0,25 г препарата, достаточно для связывания 1000 кБк ^{239}Pu ($3,03 \times 10^{20}$ молекул ДТПА и $1,11 \times 10^{18}$ атомов ^{239}Pu) при условии, что все молекулы ДТПА будут взаимодействовать с плутонием.

В экспериментальных исследованиях *P.W. Durbin et al.* с введением меченого ДТПА мышам, показано, что в плазме крови в первую минуту после введения находится около 30% от общего количества ДТПА, тем не менее, даже такое количество молекул ДТПА при дозировке 0,25 г будет способно связать $1,11 \times 10^{18}$ атомов ^{239}Pu (1000 кБк) [51]. Однако, в работе *N.M. Griffiths et al.* в эксперименте показана зависимость эффективности ДТПА от дозировки (5 μM ,

50 μM , 250 μM , 500 μM , что соответствует дозировкам 0,01, 0,1, 0,5 и 1,0 г) при связывании 400 Бк нитрата ^{239}Pu . Для дозировок 0,5 и 1,0 г наблюдается практически одинаковая эффективность, для дозировки 0,1 г эффективность была незначительно ниже (не более чем на 5%) [125]. Для дозировки 0,1 г при эффективном связывании избыток молекул ДТПА составляет 10^6 . Для дозировки ДТПА 0,01 г, когда избыток молекул ДТПА снижается до 10^5 , эффективность ДТПА снижается приблизительно на 20%. В работе *P.W. Durbin et al.* приведено как эффективное значение молярного соотношения лиганд:плутоний выше 2×10^4 [51]. В работе *G. Miller et al.* рассчитано, что только при увеличении дозировки 30 $\mu\text{M/kg}$ в три раза, в плазме крови крыс связывается 100% цитрата плутония [126].

При уровнях поступления, приводящих к ОЭД не выше 200 мЗв, как показывают теоретические расчеты соотношения молекул ДТПА и атомов ^{239}Pu , дозировка пентацина 0,25-0,5 г способна связать поступившие в кровь атомы плутония. В случае отложенной декорпорации может потребоваться большая дозировка (0,5-1,0 г) для задействования механизмов «внутриклеточного» связывания.

5.2 Обоснование выбора кратности применения пентацина

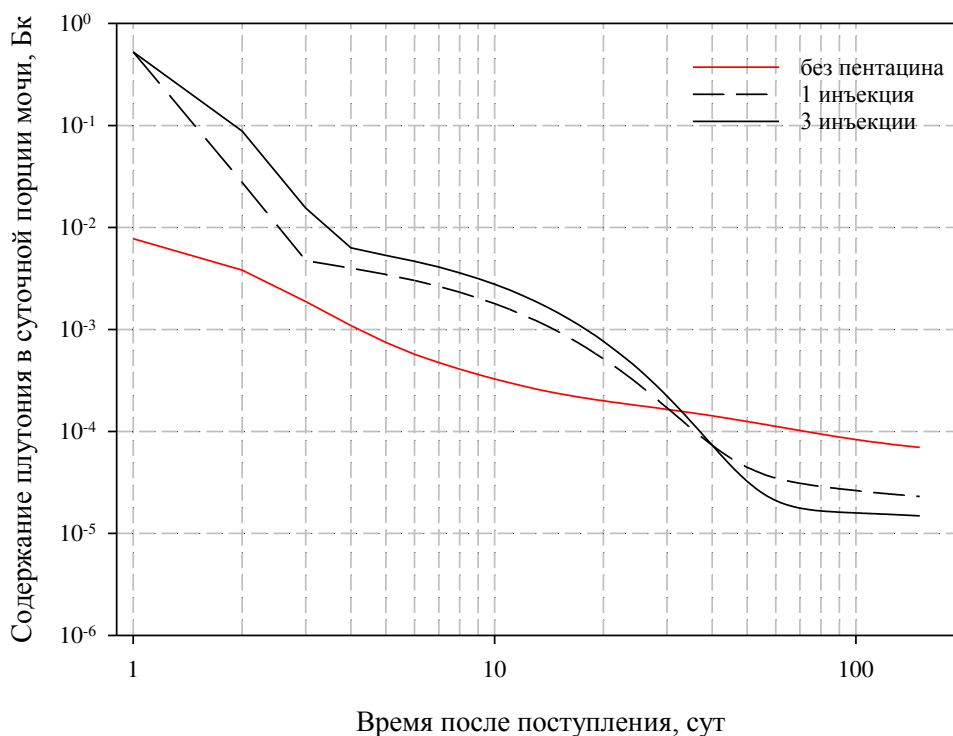
Во многих литературных источниках режим декорпорации хелатами описывается количеством инъекций, выполненных за неделю лечения (**кратность** введения ДТПА). Основным следствием из модели *K. Konzen et al.* для применения на практике можно считать факт, что последовательные инъекции пентацина в первые сутки после поступления эффективнее однократного введения. Для оценок эффективности кратности применения пентацина были проведены расчеты по модели *Konzen et al.*, рассматривались три наиболее вероятных в производственных условиях сценария поступлений:

- однократное поступление в кровь;
- поступление через рану соединения типа с сильным удержанием;

- однократное ингаляционное поступление соединения типа П с АМАД 1 мкм.

При ингаляционном поступлении соединения плутония типа П с АМАД 1 мкм за 100 дней с мочой выводится 0,15% от поступившего, при одной инъекции пентацина – 1,5%, при трех – 1,8%. При однократном поступлении в кровь за 100 дней с мочой выводится 3% от поступившего, при одной инъекции пентацина – 59%, при трех – 68%. При поступлении через рану соединения с сильным удержанием с естественной мочой выводится 3% от поступившего, при одной инъекции пентацина – 19%, при трех – 38%.

На рисунке 24 показаны теоретические оценки динамики суточной экскреции ^{239}Pu с мочой при однократном введении пентацина и трех последовательных инъекциях, первая из которых выполнена в день поступления. Как видно на рисунке 24, до 30 суток суточная экскреция ^{239}Pu с мочой значительно выше, чем естественные уровни, затем скорость экскреции снижается и становится ниже естественных уровней при любом рассматриваемом сценарии поступления.



а)

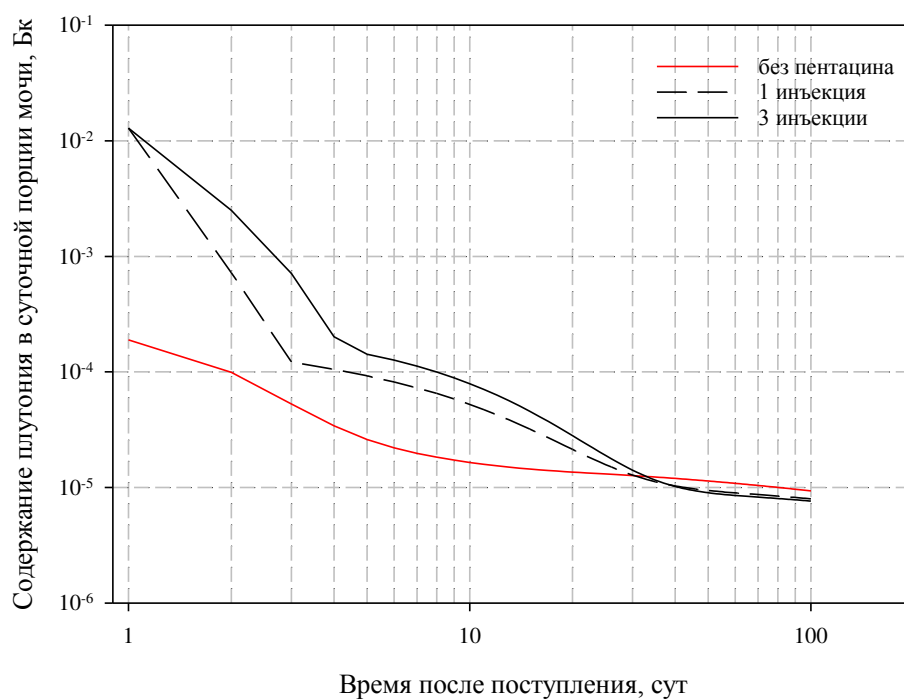
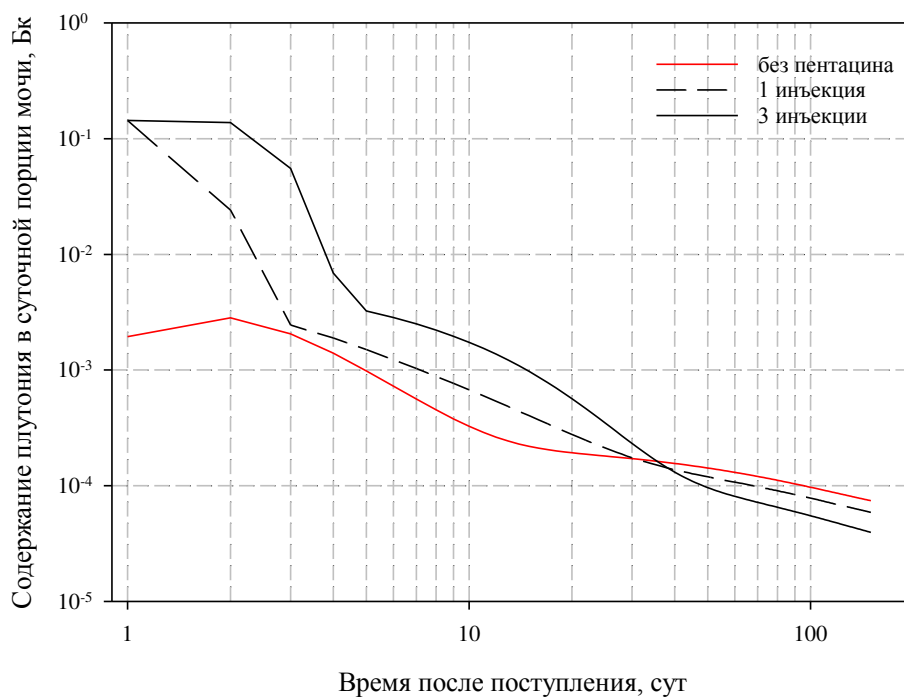


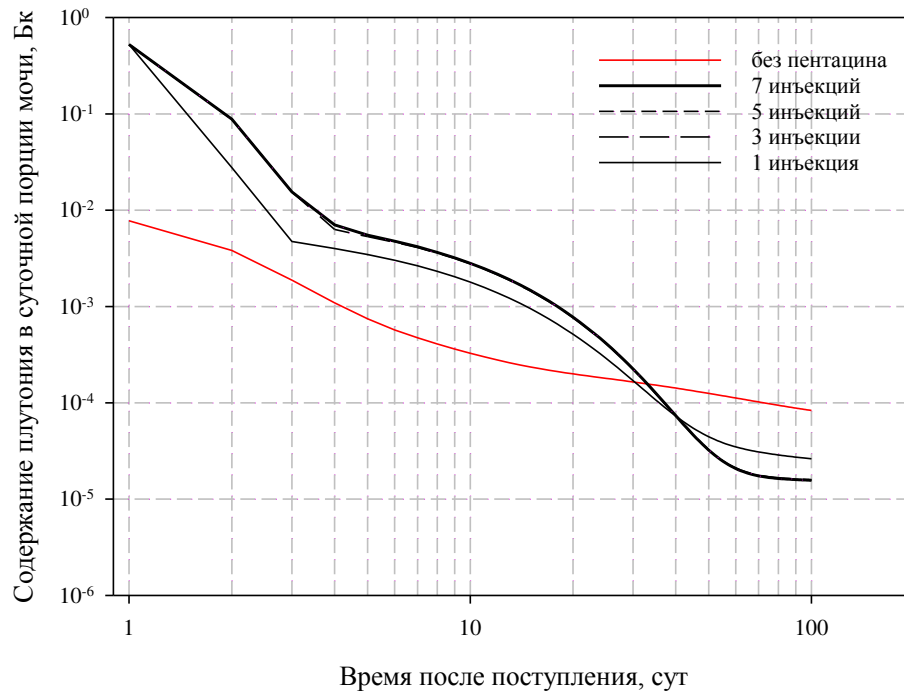
Рисунок 24 – Динамика суточной экскреции ^{239}Pu с мочой при однократном введении пентацина и трех последовательных инъекциях в сравнении с естественным выведением для однократного поступления в кровь (а), поступления через рану соединения с сильным удержанием (б) и однократного ингаляционного поступления соединения типа П с АМАД 1 мкм (в)

На практике, на этапе предварительной оценки ОЭД (первые несколько суток после поступления) ожидаемый «дозовый выигрыш» от применения хелата можно оценить на основании предварительной оценки ОЭД. В таблице 12 приведены дозовые коэффициенты и величины поступления, приводящие к оценкам ОЭД на уровне 20 мЗв.

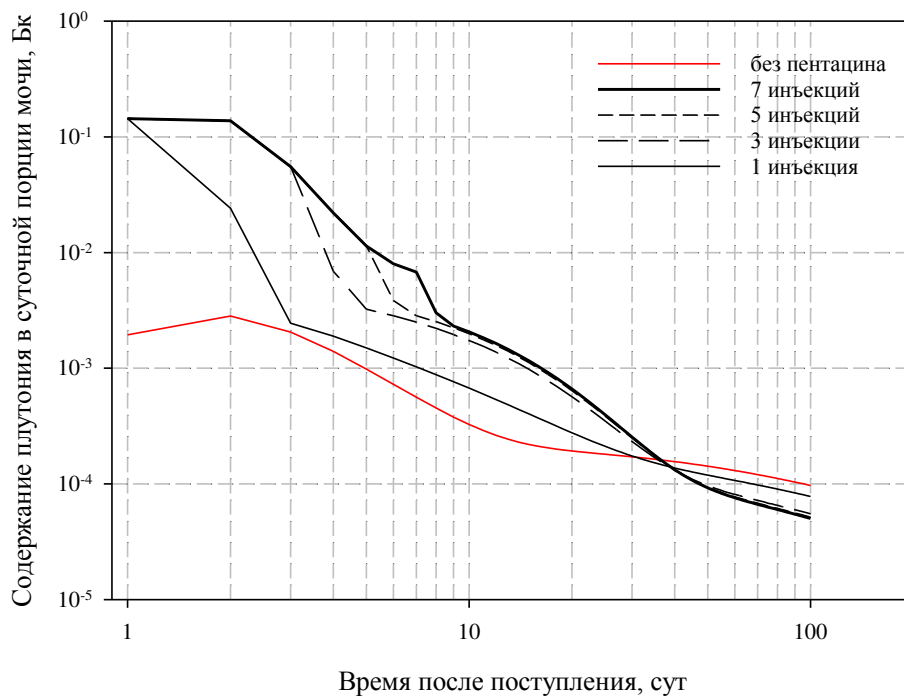
Таблица 12 – Дозовые коэффициенты (e) для ^{239}Pu и ^{241}Am при разных типах поступлений и поступление (I), приводящие к ОЭД на уровне 20 мЗв (расчет по стандартным моделям МКРЗ и НКРЗ США)

	Раневое								Ингаляция		
	в кровь	растворимые (слабое удержание)	растворимые (умеренное удержание)	растворимые (сильное удержание)	растворимые (прочное удержание)	коллоиды	частицы	фрагменты	Тип М	Тип П	Тип Б
e для ^{239}Pu , Зв/Бк	$4,93 \times 10^{-4}$	$4,93 \times 10^{-4}$	$4,93 \times 10^{-4}$	$4,86 \times 10^{-4}$	$4,69 \times 10^{-4}$	$4,70 \times 10^{-4}$	$3,93 \times 10^{-4}$	$1,68 \times 10^{-5}$	$8,37 \times 10^{-6}$	$3,26 \times 10^{-5}$	$1,39 \times 10^{-4}$
I ^{239}Pu , (Бк)	40,6	40,6	40,6	41,2	42,6	42,6	50,9	1190,5	23,9	613,5	143,9
e для ^{241}Am , Зв/Бк	$3,98 \times 10^{-4}$	$3,98 \times 10^{-4}$	$3,98 \times 10^{-4}$	$3,93 \times 10^{-4}$	$3,82 \times 10^{-4}$	$3,81 \times 10^{-4}$	$3,25 \times 10^{-4}$	$1,41 \times 10^{-5}$	$8,60 \times 10^{-6}$	$2,71 \times 10^{-5}$	$1,12 \times 10^{-4}$
I ^{241}Am , (Бк)	50,3	50,3	50,3	50,9	52,4	52,5	61,5	1418,4	2325,6	738,0	178,6

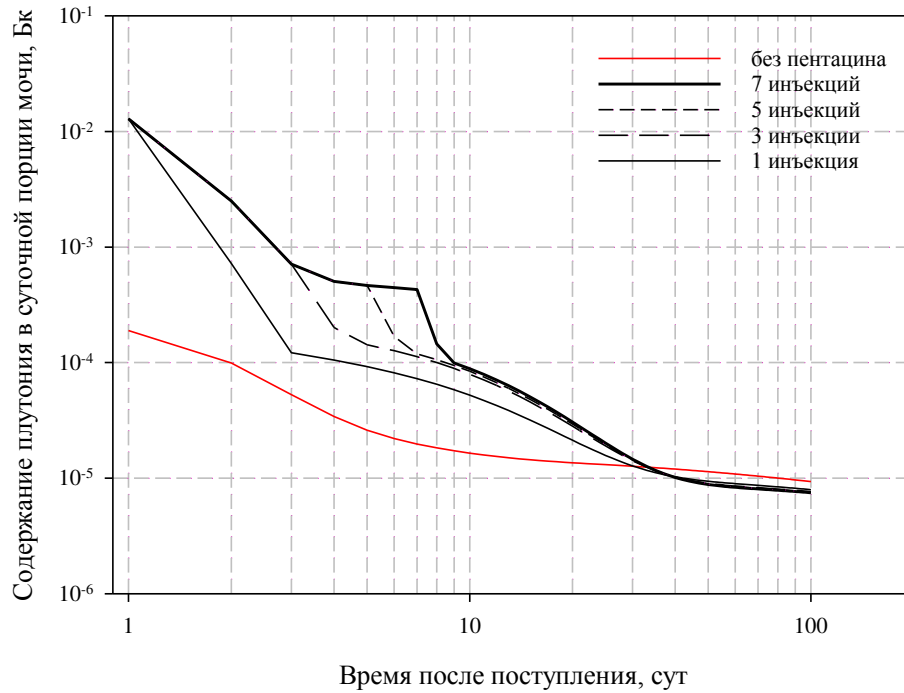
Как видно на рисунке 25, эффективность пяти- и трехкратного введения пентацина отличается слабо, но однократное введение пентацина менее эффективно в сравнении с многократными инъекциями (таблица 13).



а)



б)



в)

Рисунок 25 – Динамика экскреции ^{239}Pu с мочой в зависимости от кратности введения пентацина для однократного поступления в кровь (а), поступления через рану соединения с сильным удержанием (б) и однократного ингаляционного поступления соединения типа П с АМАД 1 мкм (в)

В таблице 13 представлены расчетные значения количества выведенного плутония в зависимости от режима применения ДТПА (кратности) и пути поступления. Как видно, в случае пятикратного введения ДТПА выводится в 1,2-2 раза больше плутония, чем в случае одной инъекции.

Таблица 13 – Количество выведенного ^{239}Pu с мочой на 100 сут после поступления в зависимости от кратности введения пентацина (в % от поступившего) в случае немедленного применения пентацина

Кратность введения пентацина	Тип поступления		
	поступление в кровь	поступление через рану соединения с сильным удержанием	ингаляционное поступление соединения типа П, АМАД 1 мкм
Без пентацина	3,0	2,5	0,2
1	59,4	19,2	1,5
3	68,2	37,9	1,8
5	68,3	40,6	1,9
7	68,3	41,5	2,0

5.3 Оценка эффективности пролонгированного курса декорпорации

В реальных условиях в большинстве случаев выбор оптимального режима декорпорации при помощи хелатов существенно затрудняется недостатком информации о физико-химических свойствах поступившего соединения, проблемами, связанными с оценкой величины поступления, так что на практике сразу достоверно оценить успешность выбранной стратегии выведения радионуклидов достаточно сложно. Анализ случаев выполненной хелатотерапии показывает, что основное выделение активности происходит в течение первых нескольких недель лечения ДТПА. В работе *E.H. Carbaugh et al.* показано, что 1/3 от выведенного в течение 17-месячного курса хелатотерапии ^{239}Pu приходится на

первые 15 суток [25]. Для случаев, описанных выше (в подп. 3.3), наблюдалась сходная динамика выведения. Для **случая 112570** с длительным курсом хелатотерапии (в течение 11 недель) 60% от выведенного количества активности приходится на первые 14 дней, для **случая 97247** с курсом в течение 16 дней 70% от общего выведенного количества было выведено в первые четыре дня. В **случае 1837** с отложенной хелатотерапией (проводимой в течение 20 дней) более 95% от всей выведенной активности было выведено в первые 14 дней.

Это говорит в пользу проведения недлительного (даже при высоких уровнях поступления) курса с инъекциями 3-5 раз в неделю. Затем целесообразно снижать количество еженедельных инъекций.

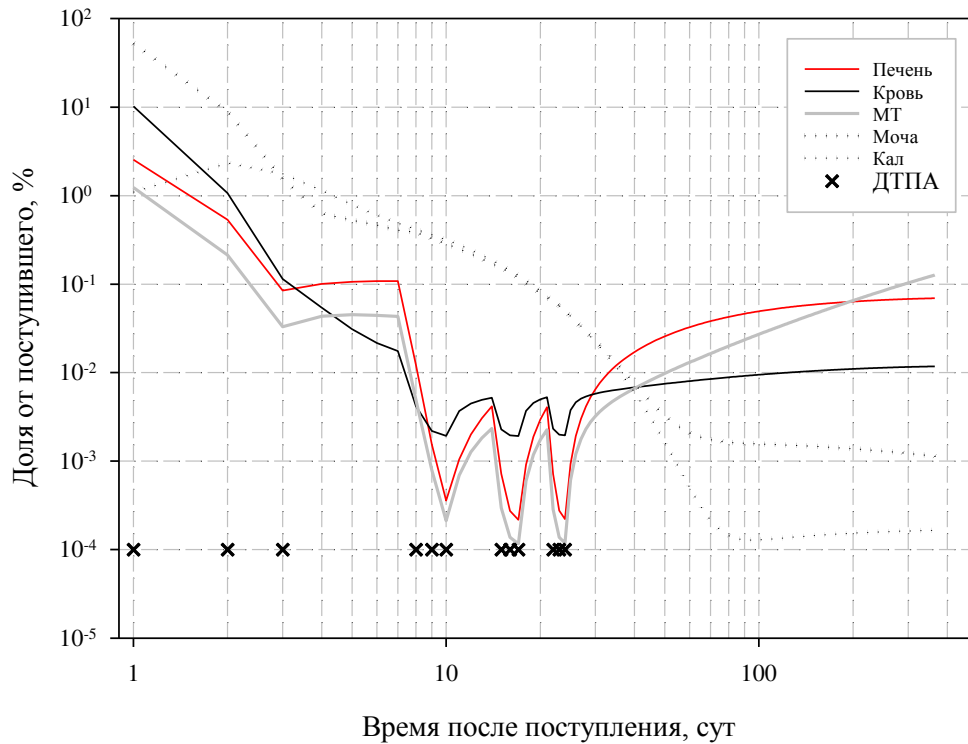
На рисунке 26 показаны теоретические оценки динамики накопления ^{239}Pu в камерах для трех сценариев поступления, полученные на основании модели *K. Konzen et al. 2016*, при следующем режиме введения пентацина (далее режим 1):

- первая неделя – три инъекции последовательно (1, 2, 3 день после поступления);
- вторая неделя – три инъекции последовательно (8, 9, 10 день после поступления);
- третья неделя – три инъекции последовательно (15, 16, 17 день после поступления);
- четвертая неделя – три инъекции последовательно (22, 23, 24 день после поступления).

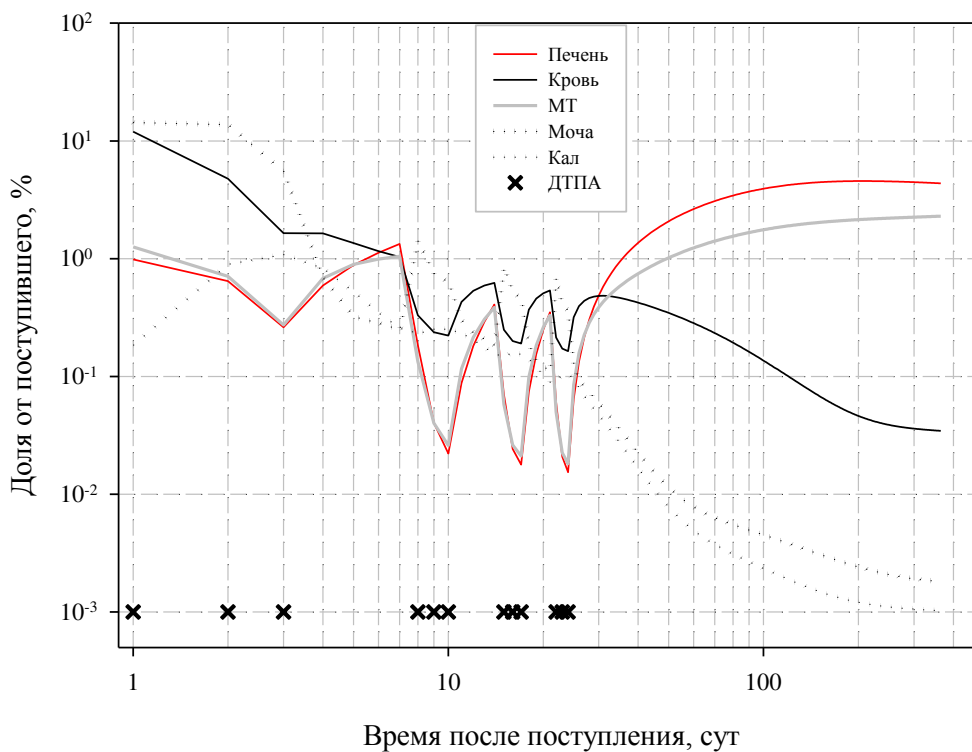
Согласно расчетам, в первый месяц с мочой и калом выводится около 79% поступившей в кровь активности (в случае поступления плутония в кровь) и 26% при ингаляционном поступлении. Приблизительно на 100 сутки после окончания лечения ДТПА прекращается влияние хелата на экскрецию ^{239}Pu с мочой и калом. Также к этому времени наблюдается достаточное накопление плутония в камерах, в которых происходит связывание ^{239}Pu с ДТПА:

- Печень (камера Liver1 на рисунках 11 и 12);
- Кровь (камера Blood на рисунках 11 и 12);
- МТ – мягкие ткани (камеры ST0, ST1 на рисунках 11 и 12).

Динамика накопления плутония в камерах, где происходит связывание плутония с ДТПА (Liver1, Blood, ST0, ST1), позволяет сделать вывод о возможности дальнейшего применения хелата. Как видно на рисунке 26, на 100 сутки происходит достаточное накопление плутония в этих камерах.



а)



б)

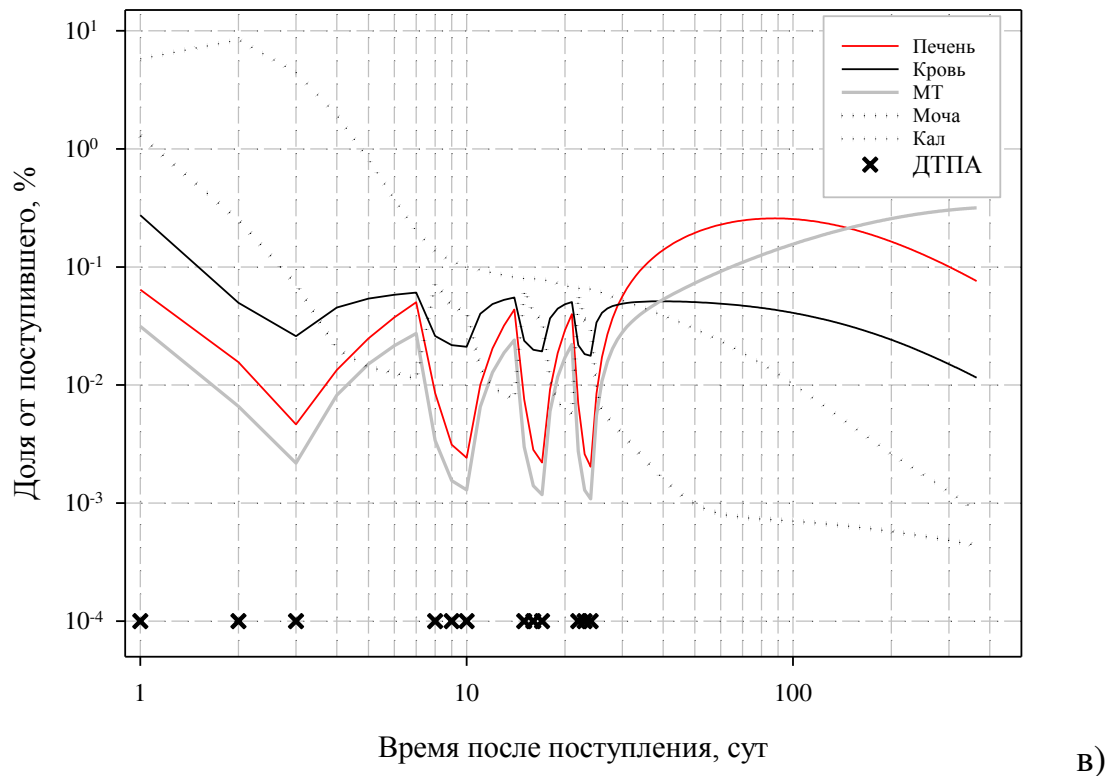
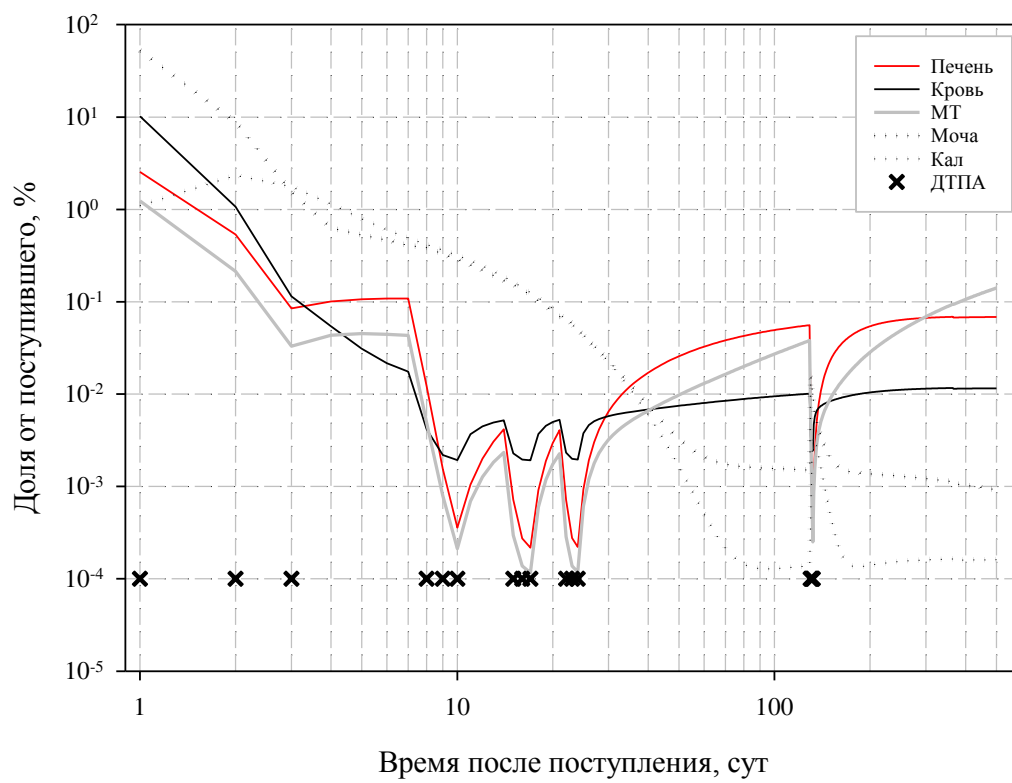
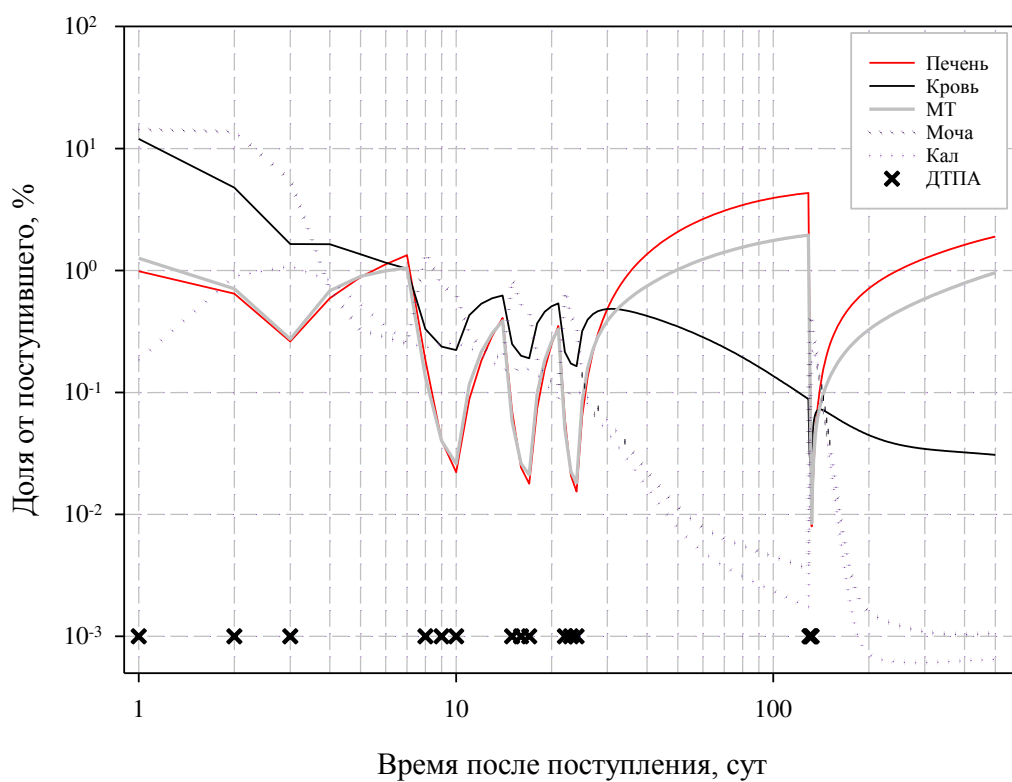


Рисунок 26 – Теоретические оценки накопления ^{239}Pu в камерах и динамики экскреции с мочой и калом при основном курсе декорпорации (трижды в неделю в течение месяца) для однократного поступления в кровь (а), поступления через рану соединения с сильным удержанием (б) и однократного ингаляционного поступления соединения типа П с АМАД 1 мкм (в)

Если провести дополнительный курс декорпорации после получения окончательной оценки ОЭД (окончательная оценка ОЭД выполняется на основании результатов измерения радионуклидов в моче не ранее чем через 100 суток после окончания применения хелата [12]), то возможно в течение недели вывести дополнительно около 0,3-0,5% от поступившего количества плутония.



а)



б)

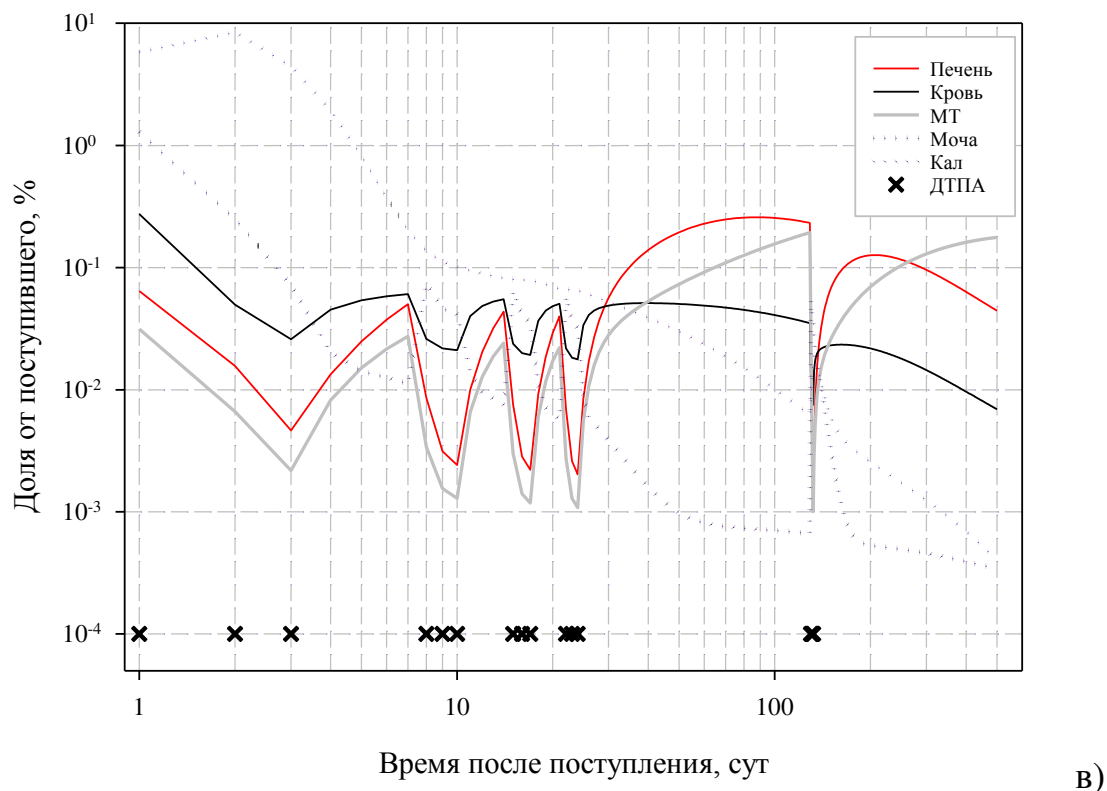


Рисунок 27 – Теоретические оценки накопления ^{239}Pu в камерах и динамики экскреции с мочой и калом при основном курсе декорпорации (трижды в неделю в течение месяца) и дополнительном курсе на 130, 131 и 132 сутки для однократного поступления в кровь (а), поступления через рану соединения с сильным удержанием (б) и однократного ингаляционного поступления соединения типа П с АМАД 1 мкм (в)

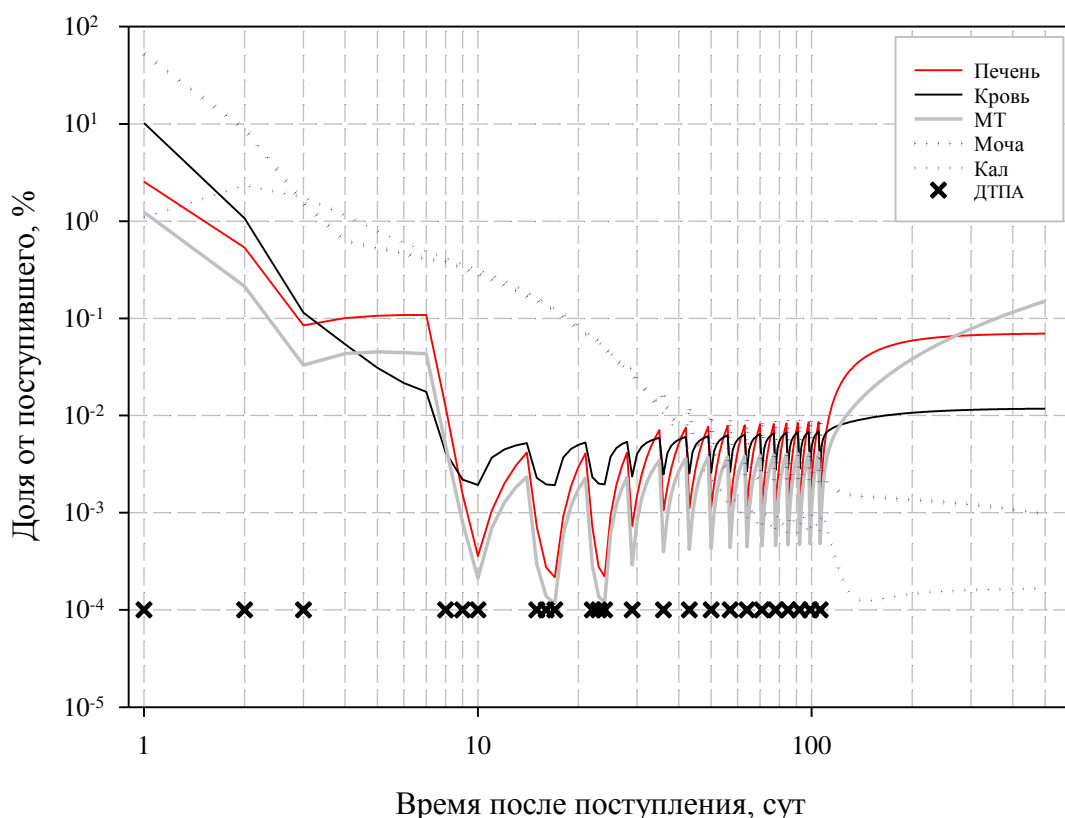
На рисунке 27 видно, что при проведении дополнительного курса – три последовательные инъекции пентацина на 130, 131, 132 сутки после поступления, происходит резкое увеличение выведения плутония с калом (далее режим 2). К примеру, в течение трех дней проведения дополнительного курса и четырех дней периода последствий пентацина с мочой выводится около 0,2%, с калом 0,1% от поступившего количества (сценарий ингаляционного поступления).

В работе *L. Grappin et al.* на основании наблюдений за работниками предприятия CEA COGEMA, вовлеченных в нештатные ситуации, была предложена следующая схема декорпорации (далее режим 3) [42]:

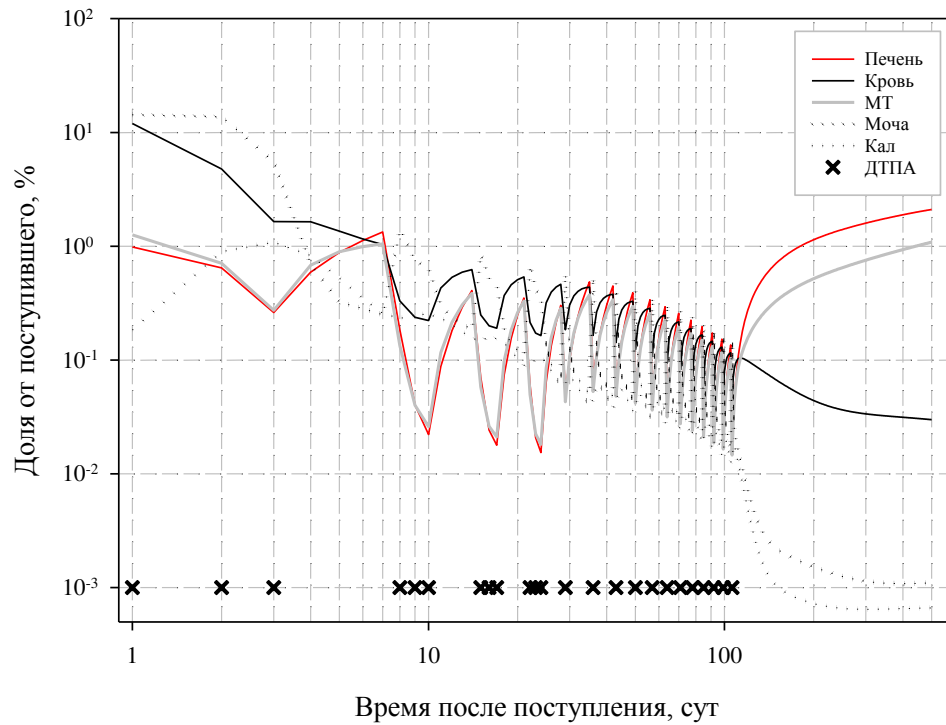
- в течение первых 3-5 дней ежедневно в дозировке 0,5 г;
- в течение трех следующих недель – две-три инъекции в дозировке 0,5 г;
- в течение трех месяцев – один раз в неделю в дозировке 0,5 г.

В случае с высоким первоначальным отложением в ране дозу предлагается увеличить до 1 г.

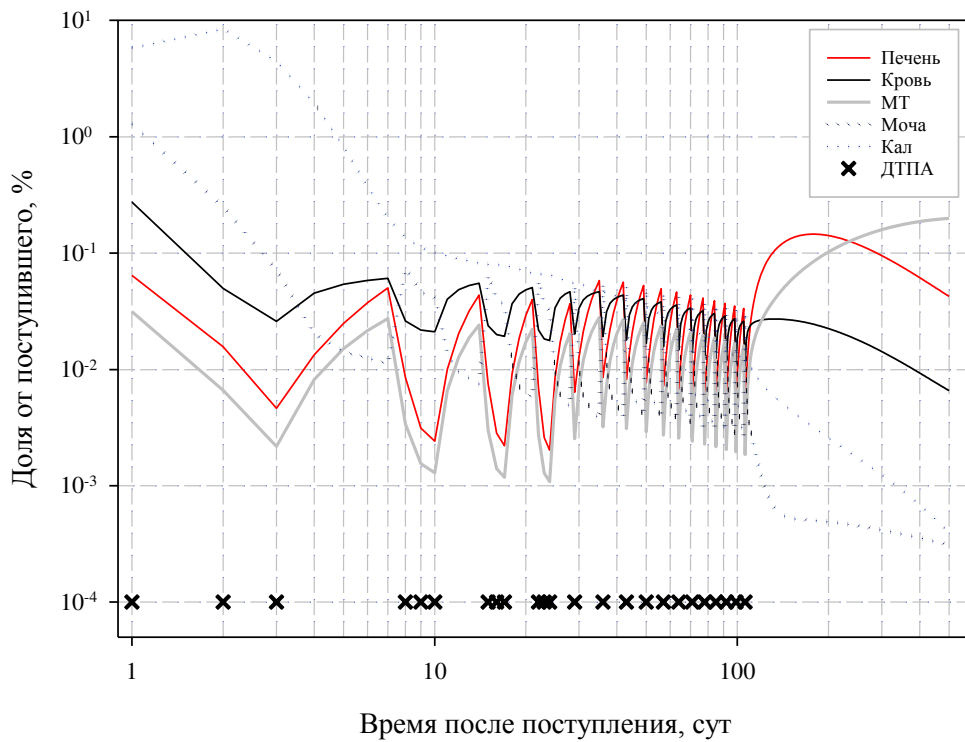
Теоретические оценки накопления плутония для этой схемы лечения ДТПА представлены на рисунке 28. Согласно выполненным расчетам, за полтора года после однократного поступления в кровь с мочой и калом выводится около 81% от поступившего количества, при ингаляционном поступлении с мочой и калом выводится 30% от поступившего количества. Т.е. использование пролонгированного курса позволяет дополнительно вывести 2-4% от поступившего количества.



а)



б)



в)

Рисунок 28 – Теоретические оценки накопления ^{239}Pu в камерах и динамики экскреции с мочой и калом при курсе декорпорации, приведенном в работе *L. Grappin et al.* для однократного поступления в кровь (а), поступления через рану соединения с сильным удержанием (б) и однократного ингаляционного поступления соединения типа П с АМАД 1 мкм (в)

В работе *K. Konzen et al. 2015* при раневом поступлении плутония предлагаются стратегии лечения *ДТПА*, проводимого в течение 20 недель с однократным, трехкратным и пятикратным введением пентацина в неделю [91]. По оценкам самих авторов, наиболее эффективной является стратегия с 5-разовым введением пентацина в неделю (ОЭД снижена до 62% к 20 неделе). Стратегия длительного лечения с введением пентацина три раза в неделю в течение первого месяца, затем пять раз в неделю каждые три недели в месяц демонстрирует снижение ОЭД до 57 % к концу первого года лечения. Это свидетельствует о небольшом добавочном дозиметрическом «выигрыше», получаемом в случае выполнения многократных инъекций пентацина в течение длительного времени.

5.4 Оценка эффективности оптимального пролонгированного курса декорпорации

Как показал анализ литературных данных и теоретические расчеты, наиболее эффективными являются пролонгированные схемы применения пентацина. Для целей данного исследования с учетом графика выполнения многоэтапной программы дозиметрического обследования, рекомендованной актуальными методическими документами [12], предложена следующая схема пролонгированного курса декорпорации (далее режим 4):

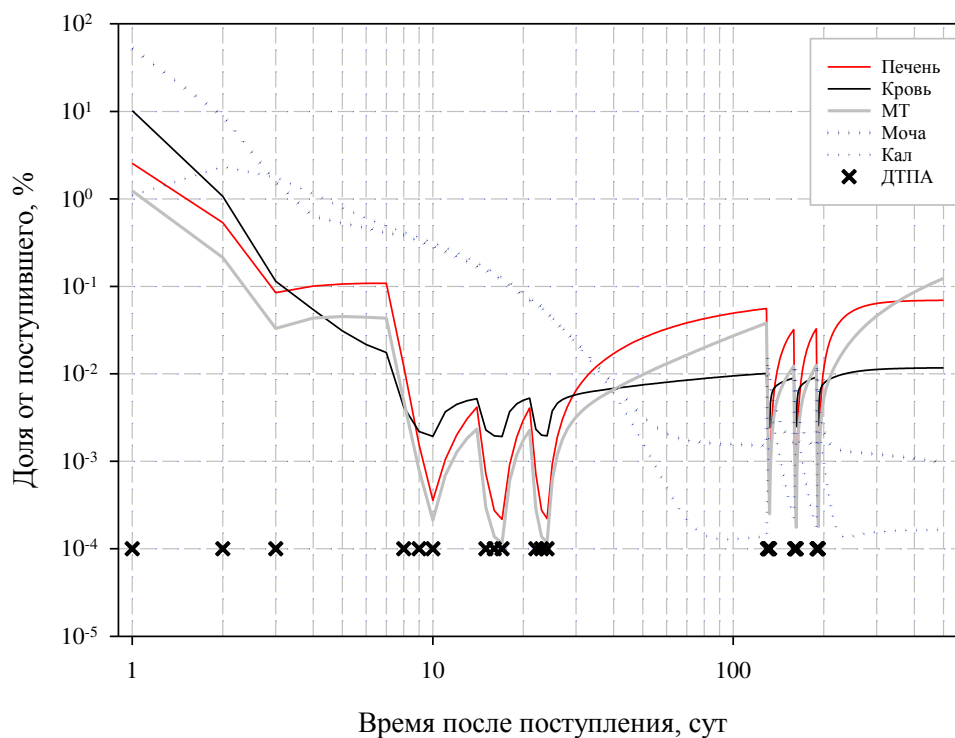
основной курс

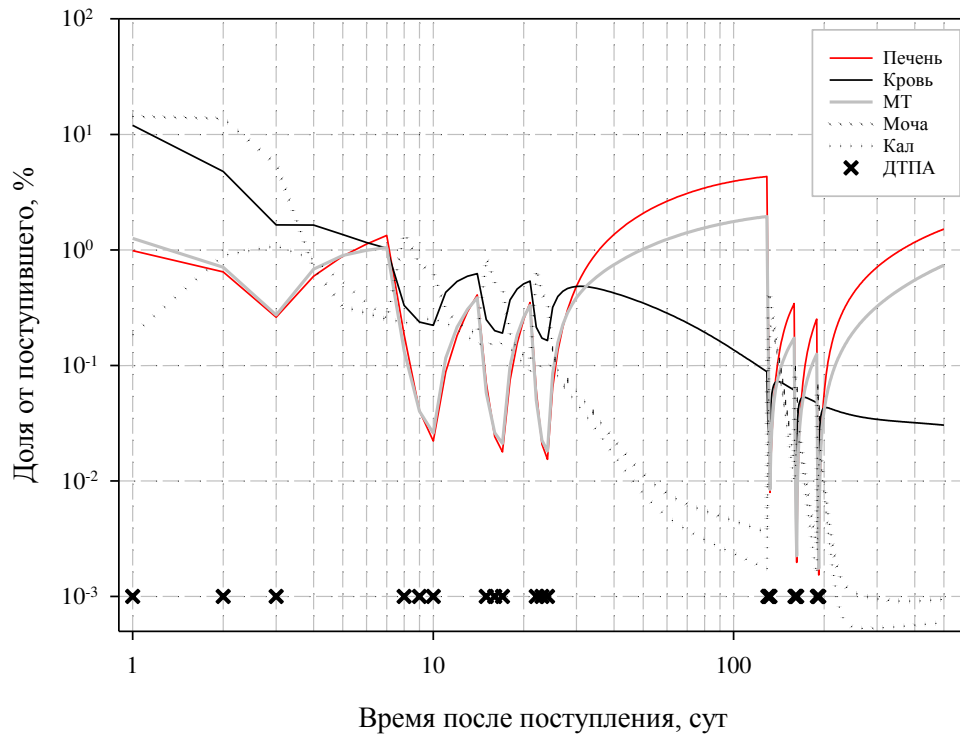
- первая неделя – три инъекции последовательно (1, 2, 3 день после поступления);
- вторая неделя – три инъекции последовательно (8, 9, 10 день после поступления);
- третья неделя – три инъекции последовательно (15, 16, 17 день после поступления);
- четвертая неделя – три инъекции последовательно (22, 23, 24 день после поступления)

дополнительный курс, проводимый в течение года после основного

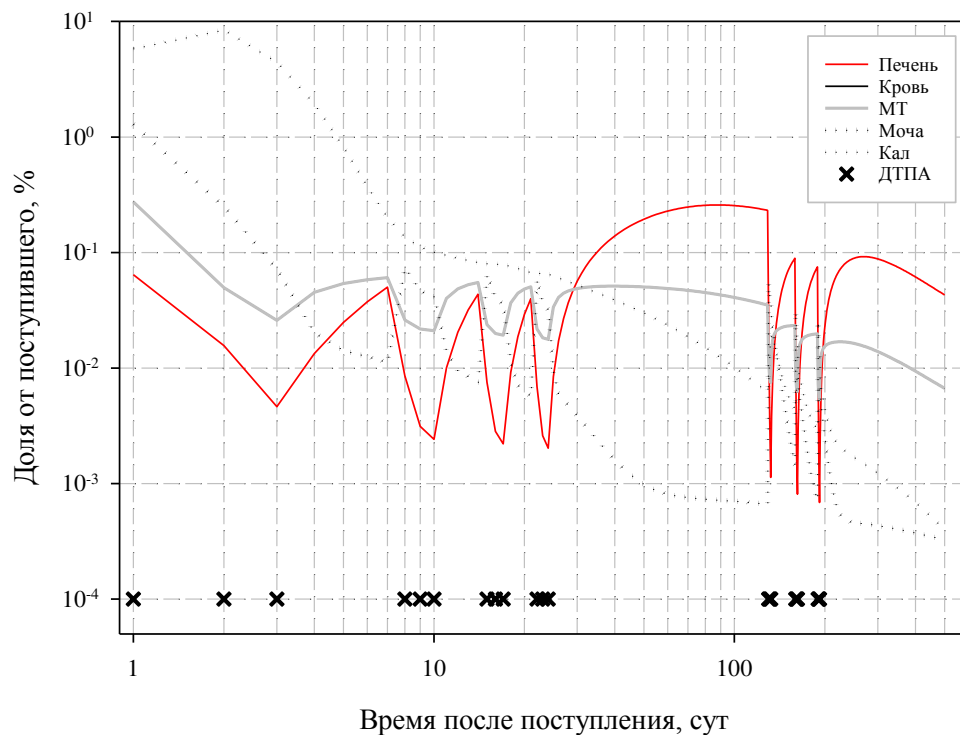
- 14 неделя (на этапе получения окончательной оценки ОЭД) – три инъекции последовательно после сбора суточных порций мочи для заключительных оценок ОЭД (130, 131, 132 день после поступления);
- 18 неделя – три инъекции последовательно (160, 161, 162 день после поступления);
- 22 неделя – три инъекции последовательно (190, 191, 192 день после поступления).

Теоретические оценки накопления плутония в камерах связывания с *ДТПА* и динамика выведения плутония с мочой и калом для предложенной схемы декорпорации представлены на рисунке 29.





б)



в)

Рисунок 29 – Теоретические оценки накопления ^{239}Pu в камерах и динамики экскреции с мочой и калом при основном курсе декорпорации и дополнительном для однократного поступления в кровь (а), поступления через рану соединения с сильным удержанием (б) и однократного ингаляционного поступления соединения типа П с АМАД 1 мкм (в)

Расчеты показывают, что за полтора года после однократного поступления в кровь при такой схеме с мочой и калом выводится около 81% от поступившего количества. При ингаляционном поступлении с мочой и калом выводится 30% от поступившего. На практике применение такой схемы для декорпорации плутония у работников ПО «Маяк» представляется более удобным и экономически выгодным, по сравнению со схемой, предложенной *L. Grappin et al.* при практически одинаковой эффективности выведения.

Для сравнения в таблице 14 представлены оценки дозы на печень, ККП и ККМ через 500 сут после поступления при разных режимах применения пентацина (в % от дозы без лечения ДТПА):

- режим 1 – по три инъекции пентацина еженедельно в течение месяца (см. стр. 75);
- режим 2 – по три инъекции пентацина еженедельно в течение месяца и один дополнительный курс, включающий три инъекции пентацина через 100 дней после окончания основного курса (см. стр. 79);
- режим 3 – *L. Grappin et al.* (см. стр. 80);
- режим 4 – по три инъекции пентацина еженедельно в течение месяца и три дополнительных курса, по три инъекции пентацина через месяц (см. стр. 83).

Согласно результатам, представленным в таблице 14, предложенный пролонгированный режим применения пентацина (режим 4) теоретически дает несколько меньший «дозиметрический» выигрыш при раневом и ингаляционном поступлении, чем режим *L. Grappin et al.* (режим 3). При сложившейся системе дозиметрического сопровождения случаев острого поступления, сбор биоматериалов при выполнении дозиметрического обследования работника в случае применения пентацина осуществляется в условиях стационара. Предложенный курс декорпорации позволяет минимизировать количество дней, проведенных работником в стационаре, не влияя на эффективность декорпорации.

Таблица 14 – Оценки дозы на печень, ККП и ККМ через 500 сут после поступления при разных режимах применения пентацина (в % от дозы без лечения ДТПА)

Режим декорпорации	Доза , в % от дозы без лечения ДТПА								
	Поступление в кровь			Поступление через рану соединения с сильным удержанием			Ингаляционное поступление соединения типа П с АМАД 1 мкм		
	На печень	На ККП	На ККМ	На печень	На ККП	На ККМ	На печень	На ККП	На ККМ
Режим 1	22,7	23,4	23,5	43,0	43,5	43,6	64,2	64,3	64,3
Режим 2	22,7	23,4	23,4	41,6	42,2	42,2	60,6	61,0	61,0
Режим 3	22,6	23,3	23,3	35,4	36,2	36,2	51,1	51,7	51,7
Режим 4	22,6	23,3	23,3	40,9	41,5	41,5	58,0	58,5	58,6

Эффективность дополнительных курсов декорпорации показана на примере **случая 112570**. Продолжительность основного курса декорпорации составила 11 недель. В это время были собраны и проанализированы суточные порции мочи, а также контролировалось содержание актининов в месте травмы. Рисунок 30 иллюстрирует динамику экскреции плутония с мочой в течение основного курса декорпорации и после.

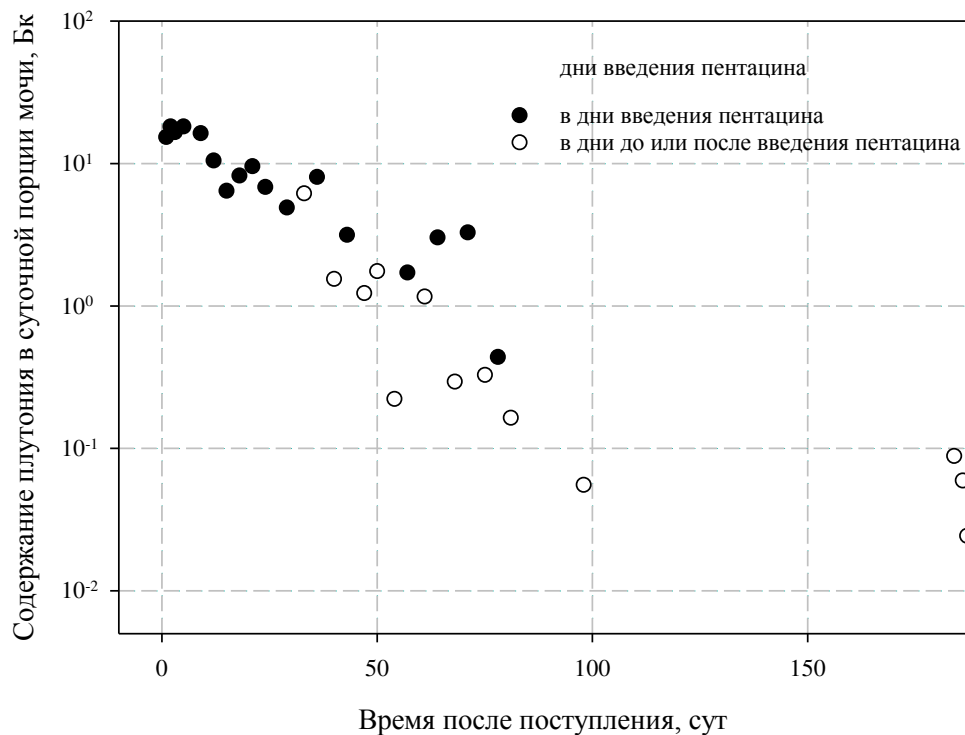


Рисунок 30 – Динамика экскреции плутония с мочой в течение основного курса декорпорации и после

У пострадавшего работника было невозможно эффективно удалить загрязненные ткани из-за обширной площади загрязнения. В результате иссечения было удалено только около 30% первоначальной активности. Результаты измерения содержания актинидов в месте ранения и результаты измерения содержания в моче, выполненные в течение лечения и после выписки из стационара, свидетельствовали об отсутствии дальнейшего перехода актинидов из места ранения в кровь.

Для оценки эффективности декорпорации с помощью критерия Акаике был выбран наиболее вероятный режим поступления – тип соединения растворимый с сильным удержанием в ране. Величина поступления получена согласно методическим указаниям по результатам измерения активности плутония в моче, выполненным после окончания последствия хелата на 184, 186, 187 сут на основании стандартных моделей МКРЗ [12, 115]. Расчетные оценки (модельные значения) активности плутония в сравнении с фактическими результатами

измерений содержания плутония в моче представлены на рисунке 31. В течение 180 дней за счет основного курса декорпорации в целом было выведено приблизительно в шесть раз больше суммарной активности плутония, чем было бы выведено без применения хелата.

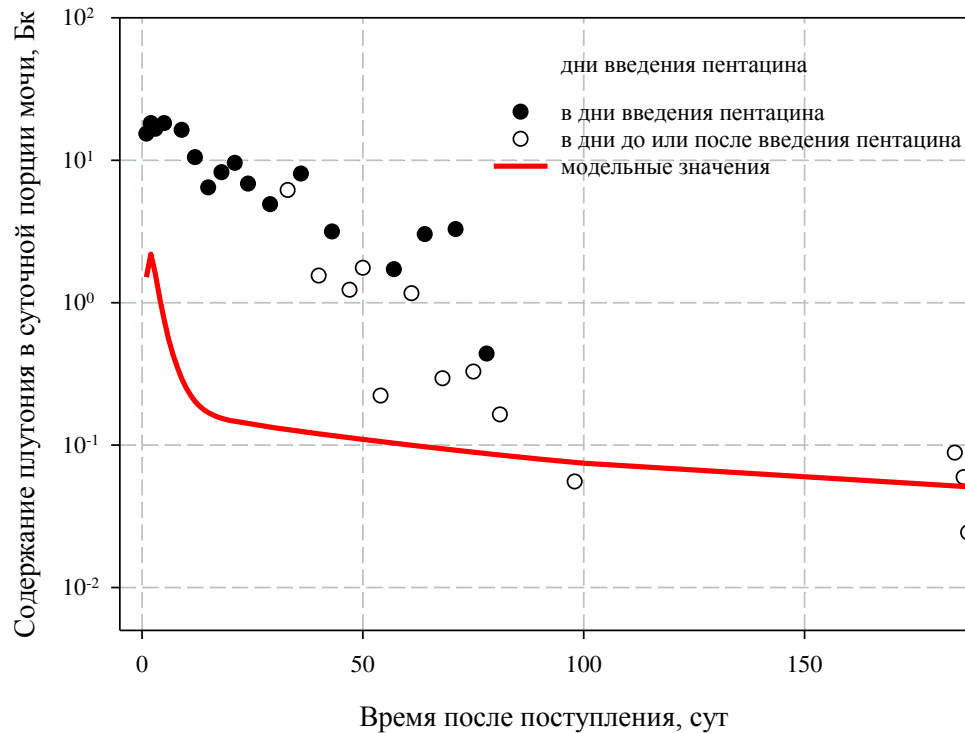


Рисунок 31 – Динамика экскреции плутония с мочой в сравнении с модельным значением естественной экскреции

Для пострадавшего работника было проведено два дополнительных курса инъекций пентамина – на 188, 189 и 190 сутки после поступления (три инъекции последовательно в дозе 0,5 г) и на 630, 631, 632, 633 сутки (четыре инъекции последовательно в дозе 0,25 г).

По результатам измерения содержания плутония и америция в суточных порциях мочи видно, что дополнительные курсы применения хелата оказались результативными. Как видно на рисунке 32, в дни введения пентамина скорость экскреции плутония увеличивалась от 4 до 315 раз относительно естественных уровней, полученных на 184, 186, 187 сутки после поступления. Всего за два дополнительных курса (7 инъекций) было выведено более 2% от поступившей в

кровь активности, за время основного курса (59 инъекций в течение 11 недель) – около 40%. Полный дозиметрический выигрыш (снижение ОЭД) составил в данном случае почти 60 %.

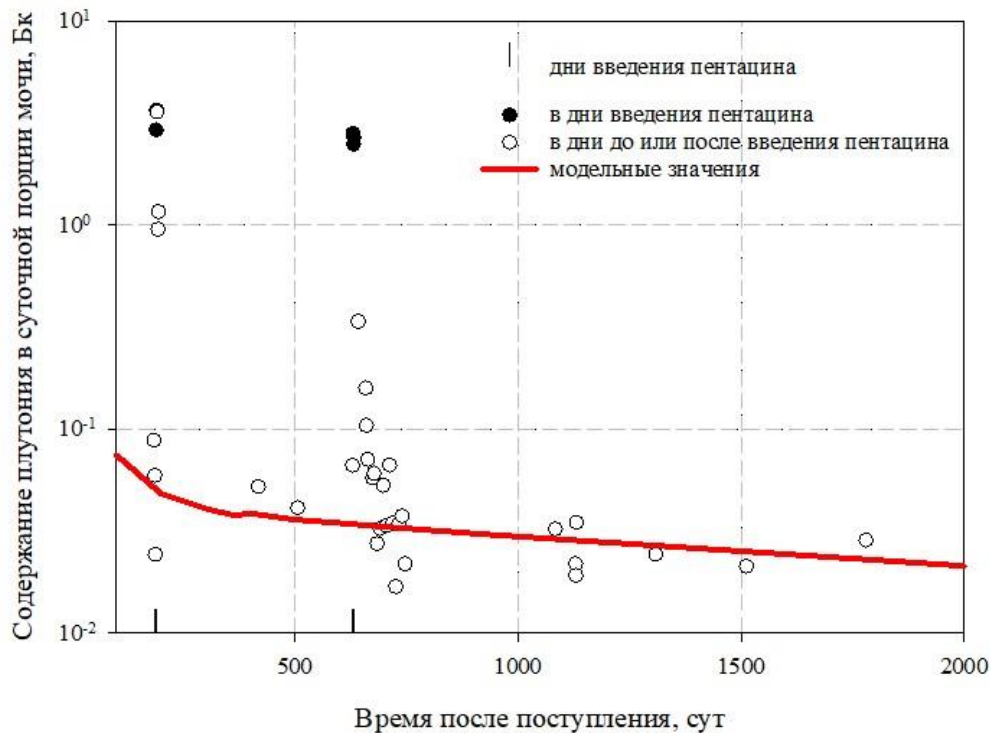


Рисунок 32 – Динамика экскреции плутония с мочой во время проведения дополнительных курсов декорпорации в сравнении с модельным значением естественной экскреции

Полученные результаты хорошо согласуются с данными литературы, которые также свидетельствуют об эффективности дополнительных курсов комплексотерапии, к примеру, по результатам клинических исследований *Л.А. Плотниковой с соавт.* рекомендовано назначать повторные курсы терапии через 3-6 месяцев после основного курса [38, 39]. Положительный опыт проведения дополнительного курса декорпорации дает основания для внедрения такой практики при высоких уровнях поступления для предотвращения отложения и перераспределения радионуклида в местах вторичного депонирования.

5.5 Заключение

Исходя из проведенных теоретических расчетов эффективного соотношения молекул ДТПА и атомов ^{239}Pu и анализа литературных данных, получено, что дозировка пентацина 0,25-0,5 г будет достаточной при уровнях поступления, приводящих к дозам не выше 200 мЗв. В случае отложенной терапии может потребоваться большая дозировка до 0,5-1,0 г для задействования механизмов «внутриклеточного» связывания.

Для оценок эффективности ДТПА в зависимости от кратности ее введения были проведены расчеты по модели *Konzen et al.* для трех наиболее вероятных в производственных условиях сценария поступлений (острое поступление в кровь, раневое поступление соединений с сильным удержанием и ингаляционное поступление соединений типа П с АМАД 1 мкм). Получено, что эффективность пяти- и трехкратного введения пентацина отличается слабо, но выше однократного введения пентацина, т.к. в случае пятикратного введения ДТПА выводится в 1,2-2 раза больше плутония, чем в случае одной инъекции.

Согласно проведенным расчетам по модели *Konzen et al.*, проведение дополнительного курса декорпорации через три месяца после основного курса позволяет дополнительно вывести в течение недели около 0,3-0,5% от поступившего количества плутония.

На основании модели *Konzen et al.* были оценена эффективность предложенного в работе *L. Grappin et al.* пролонгированного курса декорпорации (в течение четырех месяцев), который был разработан на основании многолетних наблюдений за работниками предприятия СЕА COGEMA. Расчеты показывают, что за полтора года после однократного поступления в кровь с мочой и калом выводится около 81% от поступившего количества плутония, а при ингаляционном - 30% от поступившего количества. Использование пролонгированного курса позволяет дополнительно вывести 2-4% поступившего плутония.

На основании выполненных расчетов предложена схема пролонгированного курса декорпорации, которая более пригодна для применения на практике для ускорения выведения актинидов у работников ПО «Маяк», вовлеченных в нештатные ситуации:

основной курс декорпорации

- первая неделя – три инъекции последовательно (1, 2, 3 день после поступления);
- вторая неделя – три инъекции последовательно (8, 9, 10 день после поступления);
- третья неделя – три инъекции последовательно (15, 16, 17 день после поступления);
- четвертая неделя – три инъекции последовательно (22, 23, 24 день после поступления)

дополнительный курс

- 14 неделя (на этапе получения окончательной оценки ОЭД) – три инъекции последовательно после сбора суточных порций мочи для заключительных оценок ОЭД (130, 131, 132 день после поступления);
- 18 неделя – три инъекции последовательно (160, 161, 162 день после поступления);

22 неделя – три инъекции последовательно (190, 191, 192 день после поступления).

Расчетный дозиметрический «выигрыш» предложенного курса несколько ниже, чем для курса *Grappin et al.* К примеру, для предложенного курса доза на печень (в % от дозы без лечения ДТПА) при ингаляционном поступлении 58%, по сравнению с 51% для курса *Grappin et al.* Но при сложившейся системе дозиметрического сопровождения случаев острого поступления, предложенный курс декорпорации является оптимальным за счет уменьшения количества дней, проведенных работником в стационаре.

Эффективность дополнительных курсов декорпорации показана на примере **случая 112570**. Для работника было проведено два дополнительных курса

декорпорации, по три инъекции пентацина последовательно через три месяца и через год после поступления. Скорость экскреции плутония в дни введения пентацина увеличивалась от 4 до 315 раз относительно естественных уровней, снижение ОЭД для пострадавшего составило около 60%.

Проведение дополнительных курсов декорпорации при высоких уровнях поступления позволит дополнительно снизить дозы на системные органы основного депонирования минимум на 2%.

Основные рекомендации, следующие из изложенного выше, для применения на практике в процессе проведения декорпорации при помощи пентацина представлены в следующей главе.

ГЛАВА 6. ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ПРОВЕДЕНИЯ ДЕКОРПОРАЦИИ ПЛУТОНИЯ ПРИ ПОМОЩИ ХЕЛАТА ПЕНТАЦИН

6.1 Неотложное применение пентацина

Обычной практикой в случае нештатной ситуации на ПО «Маяк» является неотложное введение пентацина на здравпункте предприятия [12]. Таким образом, дальнейшая стратегия лечения будет определяться экспресс-оценками, выполненными экспертами в специализированных лабораториях, таких как лаборатория дозиметрии внутреннего облучения ЮУрИБФ.

В литературных источниках обсуждается вопрос о необходимости немедленного начала применения пентацина, без подтверждения факта поступления радионуклидов в организм [81, 77]. Следует отметить, что доказана несомненная зависимость эффективности лечения от времени его начала (вплоть до часов и минут) [41, 47, 67, 125, 127, 128]. В этой связи, несомненно, интересными являются эксперименты *N.M. Griffiths et al.*, в которых показана эффективность раннего начала лечения при поступлении (раневом и ингаляционном) нерастворимых МОКС-соединений [67]. Поэтому в целях сохранения здоровья пострадавших и предотвращения радиационных эффектов не следует отказываться от применяемой в настоящий момент практики немедленного введения пентацина на здравпункте предприятия [11, 12].

Общие рекомендации для неотложного применения пентацина на основании данных дозиметрических обследований можно считать одинаковыми для ингаляционного поступления и для поступления через поврежденные кожные покровы:

- при поступлениях, приводящих к ОЭД выше допустимых НРБ-99/2009 20 мЗв, рекомендуется проводить декорпорицию при помощи пентацина;
- режим декорпориции (дозировка пентацина и продолжительность курса) должен определяться уровнем поступления;

- решение об отмене или продолжении курса должно приниматься медицинским персоналом на основании результатов дозиметрических обследований с учетом состояния здоровья пострадавшего.

При поступлении через поврежденные кожные покровы следует обращать внимание на следующие моменты:

- при проведении хирургического удаления загрязненных тканей, до проведения хирургического вмешательства должно быть выполнено введение пентацина;
- следует контролировать уровни содержания актинидов в месте ранения и при подозрении на переход в кровь, следует пересматривать режим декорпорации для каждого случая индивидуально.

При ингаляционном поступлении актинидов следует обращать внимание на следующие моменты:

- в первые несколько суток целесообразно выполнять ингаляционное введение пентацина в дозировке и кратности, определенной в «Инструкции по применению пентацина» [14].

Основной курс декорпорации – применение пентацина, начатое непосредственно после аварийного поступления или после его обнаружения, на этапах предварительной оценки, уточнения и подтверждения ОЭД.

Дополнительный курс декорпорации – применение пентацина, начатое через некоторый интервал времени после основного курса, т.е. после этапов заключительного и отдаленного обследований.

Внеплановый курс декорпорации – применение пентацина в случае обнаружения перехода активности из места ранения в кровь.

В случае немедленного начала курса декорпорации, на каждом этапе дозиметрического сопровождения целесообразно использовать следующую программу:

на этапе предварительной оценки ОЭД	– при возникновении нештатной ситуации или подозрении на поступление актинидов на здравпункте предприятия должен вводиться пентацин.
на этапе уточнения ОЭД	– при предварительной оценке доз на уровне 20-50 мЗв введение пентацина в течение трех-пяти дней последовательно в дозировке 0,25 г; – при предварительной оценке доз на уровне 50-200 мЗв введение пентацина в течение трех-пяти дней последовательно еженедельно в дозировке 0,25-0,5 г в течение одного-двух месяцев. Снижение дозировки и уменьшение количества инъекций до трех раз в неделю возможно, начиная со второй-третьей недели лечения <i>ДТПА</i>. – при предварительной оценке доз на уровне 200 мЗв и выше введение пентацина в течение пяти дней последовательно еженедельно в дозировке 0,5 г в течение одного-двух месяцев. Снижение дозировки и уменьшение количества инъекций до трех раз в неделю возможно, начиная с третьей-четвертой недели лечения <i>ДТПА</i> в зависимости от уровней поступления. Возможно продолжение введения пентацина один-три раза в неделю в течение следующих двух-трех месяцев. В случае экстремально высоких уровней поступления возможно применение максимальной дозировки в первую неделю лечения <i>ДТПА</i>.
на этапе подтверждения ОЭД	– при получении окончательной оценки ОЭД от «эффективного» поступления на уровне 50 мЗв и выше рекомендовано проведение дополнительного курса декорпорации в течение трех дней последовательно после сбора мочи для окончательной оценки ОЭД.

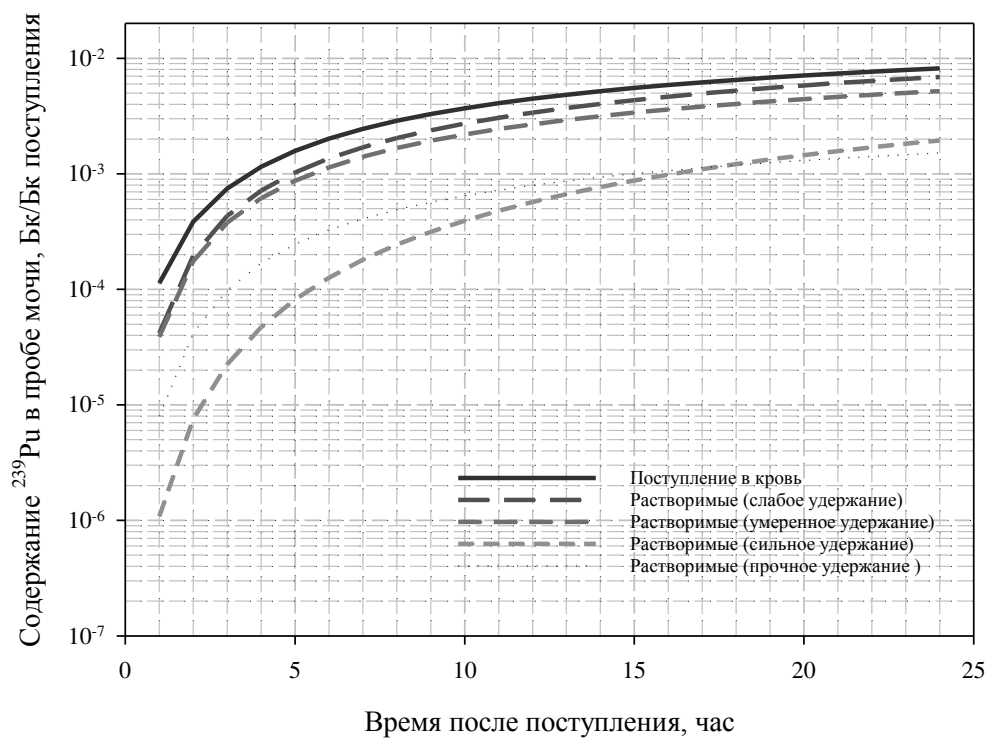
При предварительной оценке ОЭД на уровне 200 мЗв и выше следует принимать решение о продолжении или прекращении основного курса декорпорации после проведения 15-20 инъекций.

В качестве критериев для прекращения декорпорации радионуклидов можно рассматривать следующие значения:

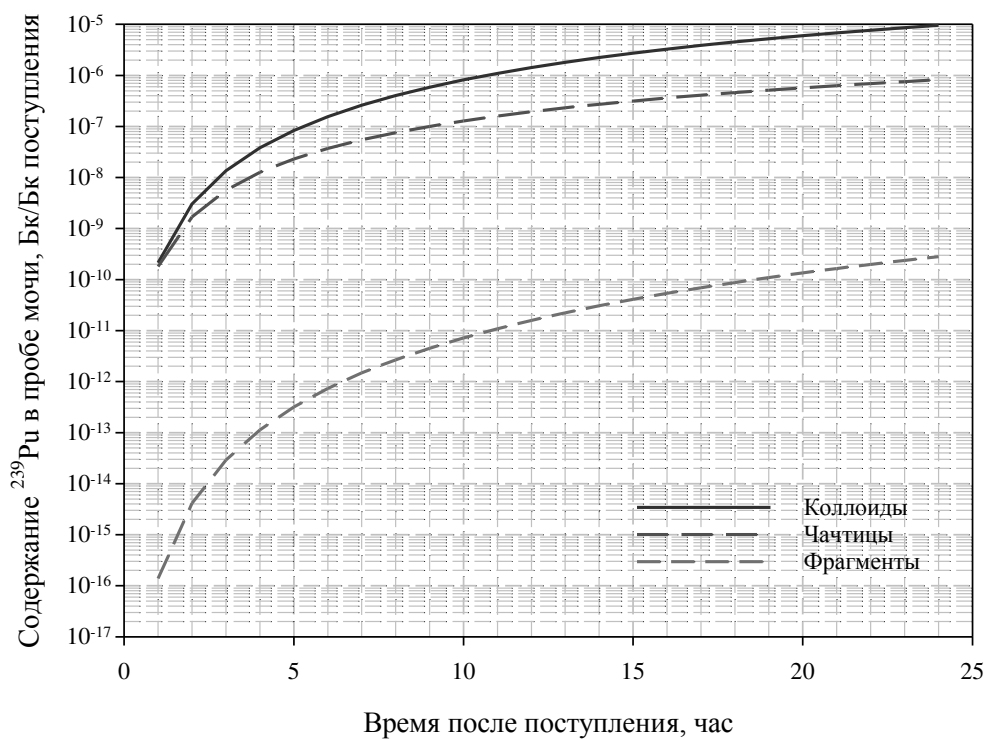
- **ОЭД < 50 мЗв** – если результаты биофизического обследования свидетельствуют о выведении такого количества активности актинидов, что оценки ОЭД от эффективного поступления находятся на уровне ниже 50 мЗв;
- **$K_{ench} < 10$** – если результаты биофизического обследования свидетельствуют о прекращении ускорения выведения актинидов с мочой (в качестве объективного показателя можно рассматривать коэффициент ускорения выведения с мочой K_{ench} – отношение фактического содержания актинидов в суточной порции мочи к расчетной оценке, полученной по стандартным моделям МКРЗ и НКРЗ США от предварительно оцененного поступления). В качестве нижней границы эффективности принято округленное значение, полученное в клинических исследованиях *Л.А. Плотниковой с соавт.* [38].

Основной проблемой дозиметрического сопровождения случаев аварийного поступления как раневого, так и ингаляционного, в настоящее время является трудность со своевременным получением оценки величины поступления, так как обычной практикой в соответствии с действующими нормативными и методическими документами является немедленное применение пентацина на здравпункте предприятия при подозрении на поступление радионуклидов. Сбор мочи начинается уже после введения пентацина, т.е. «естественная» моча отсутствует. Для этих целей представляется полезным сбор мочи (любого количества) на здравпункте предприятия перед применением пентацина. Это позволит, во-первых, оценить произошло ли поступление радионуклидов, и затем позволит получить более точные оценки поступления, причем в этом случае существует возможность оценить не только *эффективное*, а фактическое

поступление, что важно для подбора индивидуальной схемы декорпорации. На рисунке 33 представлена динамика естественной экскреции ^{239}Pu с мочой в первые часы в зависимости от пути и типа поступившего соединения.



а)



б)

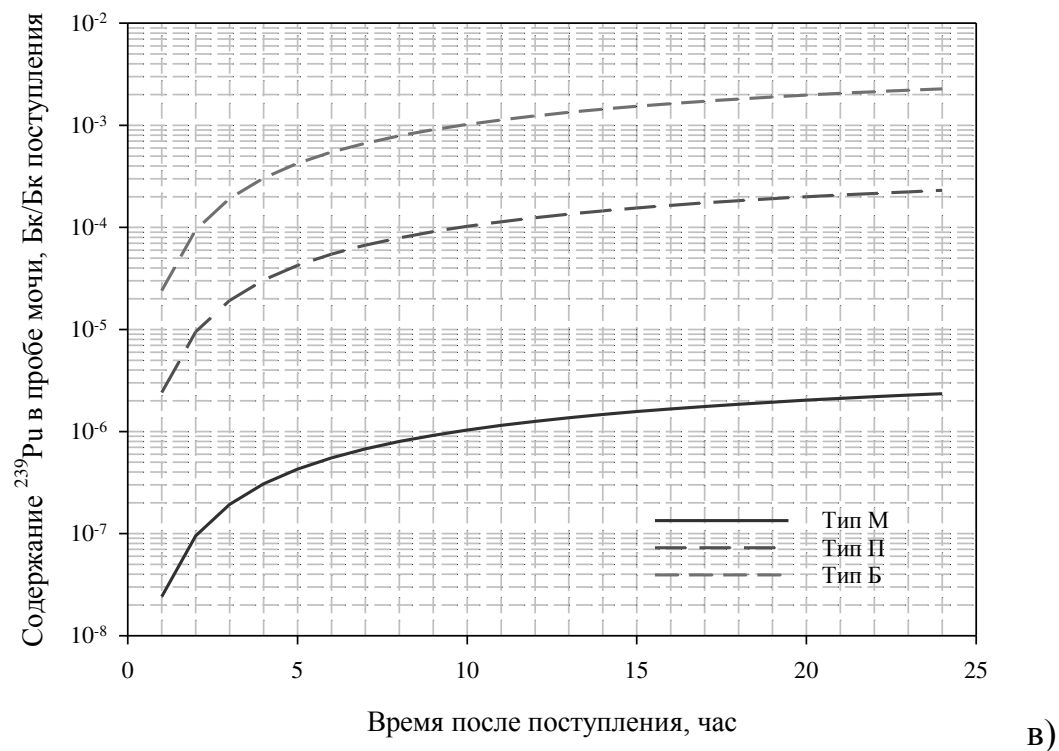


Рисунок 33 – Динамика экскреции ^{239}Pu с мочой в первые часы в зависимости от пути и типа поступившего соединения а) растворимые соединения ^{239}Pu через поврежденные кожные покровы; б) коллоиды, частицы и фрагменты через поврежденные кожные покровы; в) ингаляционное поступление. Для удобства эти же данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Содержание ^{239}Pu в суточной порции мочи в первые часы в зависимости от пути и типа поступившего соединения, Бк/Бк

Время после поступ ления, час	Раневое								Ингаляционное		
	в кровь	растворимые (слабое удержание)	растворимые (умеренное удержание)	растворимые (сильное удержание)	растворимые (прочное удержание)	коллоиды	частицы	фрагменты	Тип М	Тип П	Тип Б
1	1,13E-04	4,17E-05	3,88E-05	1,08E-06	8,06E-06	2,14E-10	1,81E-10	1,39E-16	2,41E-08	2,41E-06	2,41E-05
2	3,85E-04	1,96E-04	1,75E-04	7,56E-06	4,24E-05	3,03E-09	1,69E-09	4,13E-15	9,50E-08	9,49E-06	9,48E-05
3	7,46E-04	4,32E-04	3,78E-04	2,24E-05	9,91E-05	1,36E-08	5,67E-09	2,89E-14	1,94E-07	1,93E-05	1,93E-04
4	1,15E-03	7,18E-04	6,17E-04	4,71E-05	1,70E-04	3,83E-08	1,28E-08	1,13E-13	3,07E-07	3,07E-05	3,06E-04
5	1,58E-03	1,03E-03	8,76E-04	8,19E-05	2,48E-04	8,38E-08	2,33E-08	3,18E-13	4,28E-07	4,27E-05	4,26E-04
6	2,02E-03	1,36E-03	1,14E-03	1,27E-04	3,29E-04	1,56E-07	3,74E-08	7,36E-13	5,52E-07	5,50E-05	5,48E-04
7	2,45E-03	1,70E-03	1,41E-03	1,81E-04	4,11E-04	2,62E-07	5,51E-08	1,48E-12	6,76E-07	6,73E-05	6,70E-04
8	2,88E-03	2,05E-03	1,68E-03	2,44E-04	4,93E-04	4,04E-07	7,63E-08	2,70E-12	7,98E-07	7,94E-05	7,90E-04
9	3,29E-03	2,39E-03	1,94E-03	3,16E-04	5,73E-04	5,89E-07	1,01E-07	4,56E-12	9,17E-07	9,12E-05	9,08E-04
10	3,70E-03	2,73E-03	2,20E-03	3,94E-04	6,51E-04	8,19E-07	1,29E-07	7,25E-12	1,03E-06	1,03E-04	1,02E-03
11	4,09E-03	3,06E-03	2,45E-03	4,80E-04	7,27E-04	1,10E-06	1,61E-07	1,10E-11	1,15E-06	1,14E-04	1,13E-03
12	4,47E-03	3,39E-03	2,69E-03	5,72E-04	8,00E-04	1,43E-06	1,95E-07	1,60E-11	1,26E-06	1,25E-04	1,24E-03
13	4,84E-03	3,72E-03	2,93E-03	6,69E-04	8,72E-04	1,81E-06	2,33E-07	2,25E-11	1,36E-06	1,35E-04	1,34E-03

Продолжение таблицы 15

Время после поступ ления, час	Раневое								Ингаляционное		
	в кровь	растворимые (слабое удержание)	растворимые (умеренное удержание)	растворимые (сильное удержание)	растворимые (прочное удержание)	коллоиды	частицы	фрагменты	Тип М	Тип П	Тип Б
14	5,19E-03	4,04E-03	3,17E-03	7,71E-04	9,41E-04	2,24E-06	2,74E-07	3,09E-11	1,47E-06	1,46E-04	1,44E-03
15	5,54E-03	4,36E-03	3,39E-03	8,77E-04	1,01E-03	2,73E-06	3,17E-07	4,13E-11	1,57E-06	1,55E-04	1,54E-03
16	5,87E-03	4,67E-03	3,62E-03	9,87E-04	1,07E-03	3,27E-06	3,64E-07	5,42E-11	1,67E-06	1,65E-04	1,64E-03
17	6,19E-03	4,97E-03	3,83E-03	1,10E-03	1,14E-03	3,87E-06	4,13E-07	6,97E-11	1,76E-06	1,74E-04	1,73E-03
18	6,50E-03	5,27E-03	4,04E-03	1,22E-03	1,20E-03	4,52E-06	4,65E-07	8,83E-11	1,85E-06	1,83E-04	1,82E-03
19	6,81E-03	5,56E-03	4,25E-03	1,34E-03	1,25E-03	5,22E-06	5,19E-07	1,10E-10	1,94E-06	1,92E-04	1,90E-03
20	7,10E-03	5,84E-03	4,45E-03	1,46E-03	1,31E-03	5,98E-06	5,75E-07	1,36E-10	2,03E-06	2,00E-04	1,98E-03
21	7,38E-03	6,12E-03	4,65E-03	1,58E-03	1,37E-03	6,80E-06	6,34E-07	1,66E-10	2,11E-06	2,08E-04	2,06E-03
22	7,66E-03	6,39E-03	4,84E-03	1,70E-03	1,42E-03	7,66E-06	6,96E-07	2,00E-10	2,19E-06	2,16E-04	2,14E-03
23	7,92E-03	6,66E-03	5,03E-03	1,83E-03	1,47E-03	8,58E-06	7,59E-07	2,39E-10	2,27E-06	2,24E-04	2,22E-03
24	8,18E-03	6,92E-03	5,21E-03	1,95E-03	1,52E-03	9,55E-06	8,25E-07	2,83E-10	2,35E-06	2,32E-04	2,29E-03

6.2 Отложенное применение пентацина

При отложенной декорпорации, которая может происходить в случае обнаружений повышенных уровней активности актинидов в моче или легких, а также обнаружения места повреждения кожи при проведении ИДК, общие принципы стратегии применения ДТПА не отличаются от случая неотложной терапии. Необходимо заметить, что даже при большом интервале времени между поступлением и выявлением, необходимо проводить декорпорацию [45]. Несомненно, эффективность ее будет заметно ниже, чем при немедленном реагировании, однако, согласно теоретическим оценкам, литературным данным и собственным наблюдениям, даже отложенное лечение ДТПА способно снизить ОЭД на 10-40% [45, 92, 57, 127].

Основные изменения при проведении отложенной декорпорации могут касаться дозировки препарата: при раневом поступлении растворимых соединений уже на десятые сутки содержание ^{239}Pu в крови не выше 1% от поступившего количества (рисунок 22а), а при ингаляционном поступлении (рисунок 22б) – не выше 0,5%. Следовательно, для выведения радионуклидов, согласно данным *O. Gremy et al.*, необходимо задействовать «внутриклеточные» механизмы комплексообразования [57]. Теоретически этой цели можно достичь увеличением дозировки пентацина в первые 1-3 дня лечения ДТПА, так как только небольшое количество пентацина от введенного достигает печени, затем дозировка может быть снижена [45].

При отложенной декорпорации применяемые методы (кратность, продолжительность, критерии для прекращения применения пентацина) не отличаются от случая неотложной декорпорации. Основные изменения касаются дозировки препарата в первые несколько суток:

– рекомендуется в первые три-пять сут лечения ДТПА применять препарат в большей дозировке, чем рекомендовано для тех же уровней поступления при неотложном применении пентацина.

Так же следует отметить, что в случае ингаляционного поступления по данным литературы при отложенной декорпорации применение ингаляций пентацином менее эффективно, чем инъекции [61, 63, 129, 130].

6.3 Дополнительные курсы декорпорации

При остаточном содержании актинидов в месте ранения более 40 Бк или при оценках ОЭД от «эффективного» поступления на уровне 200 мЗв и выше целесообразно проводить дополнительные курсы декорпорации на этапе отдаленного обследования и после.

В случае обнаружения перехода активности из места ранения в кровь необходимо проведение *внепланового курса декорпорации*, включающего три инъекции пентацина последовательно (три дня подряд), в дозировке 0,25 г в течение двух-трех недель.

Окончательная оценка ОЭД при аварийном поступлении проводится на основании результатов измерений содержания актинидов в суточных порциях мочи, собранных в период не менее чем через 100 дней после завершения комплексотерапии. Для пострадавших с предварительными оценками ОЭД на уровне 200 мЗв или выше, а также с остаточным содержанием в месте ранения актинидов более чем 40 Бк на этом этапе результативным будет дополнительный курс декорпорации (введение пентацина в течение трех суток последовательно в дозировке 0,25 г).

После этапа заключительного обследования целесообразно использовать следующие режимы декорпорации:

- при получении окончательной оценки ОЭД от «эффективного» поступления выше 200 мЗв возможно проведение дополнительных курсов декорпорации, через каждые три-шесть месяцев по три инъекции пентацина последовательно (три дня подряд), в дозировке 0,25 г.

В качестве мероприятий дозиметрического сопровождения при выполнении декорпорации радионуклидов с помощью хелата должно производиться:

1) определение содержания актинидов в суточной порции мочи по следующему графику:

- один раз до проведения курса декорпорации;
- в дни проведения декорпорации;
- один раз в неделю в течение месяца после завершения декорпорации.

2) контроль перехода активности из места ранения в кровь методом прямого измерения содержания актинидов в месте ранения на установках СИЧ; измерение содержания америция-241 в легких и скелете на установках СИЧ.

Следует отметить, что окончательное решение о методах применения ДТПА должно приниматься медицинским персоналом специализированного медицинского учреждения (центр профессиональной радиационной патологии) с учетом состояния здоровья пострадавшего, переносимости препарата и клинических показаний [85].

В качестве перспективных методов декорпорации актинидов выделяется несколько направлений:

- в современных исследованиях вновь рассматривается вопрос о применении не только пентацина, но и лечебного препарата цинкацин, который, как показывают экспериментальные исследования и положительный опыт применения при лечении пациентов, менее токсичен [33, 28, 131];
- в экспериментах на животных показана эффективность применения порошка Са-ДТПА для ускорения выведения растворимых и нерастворимых соединений плутония и америция из легких [132, 133];
- проведенные эксперименты с использованием липосомального ДТПА показали большую эффективность липосомальной формы ДТПА, особенно в поздние сроки лечения [23, 129, 134];
- существуют экспериментальные данные, позволяющие рассматривать в перспективе использование ТТ-соединения для коррекции выведения актинидов по билиарному пути [135];

- рассматривается применение гибридных материалов (SAMMS) для перорального применения и для местной дезактивации ран [136];
- в последнее время появились сообщения исследователей об эффективности выведения радионуклидов с помощью таблеток *Ca*- и *Zn*-ДТПА, содержащих наноразмерные препараты, которые по эффективности практически не отличаются от внутривенного лекарства [28, 137];
- также перспективными кажутся оригинальные исследования по применению средств алиментарной профилактики, рассчитанных на длительное применение, в качестве мер лечебно-профилактического характера [129, 138]. Результаты исследования свидетельствуют об эффективности энтеросорбента (пектина) «Зостерин-Ультра» для ускорения выведения ^{239}Pu с мочой в 1,5–2 раза. Длительное применение таких препаратов позволит увеличить эффективность лечения без пребывания пострадавшего в условиях стационара.

6.4 Заключение

Представлены общие положения и методы проведения декорпорации при остром поступлении актинидов, многоэтапная стратегия выведения плутония при помощи пентацина с соответствующими мероприятиями дозиметрического сопровождения. Определены критерии для проведения дополнительных курсов декорпорации. Рекомендации для выполнения декорпорации нуклидов в оптимальном режиме заключаются в следующем:

- при поступлениях, приводящих к ОЭД выше допустимых НРБ-99/2009 20 мЗв, рекомендуется применять хелат (пентацин);
- режим введения *Ca*-ДТПА (дозировка, продолжительность курса, способ введения препарата) должен определяться типом (раневой или ингаляционный) и уровнем поступления;

- решение об отмене или продолжении курса должно приниматься медицинским персоналом на основании результатов биофизических обследований с учетом состояния здоровья пострадавшего работника.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны эффективные методы выполнения декорпорации изотопов плутония и америция-241 при помощи пентацина в случае аварийного поступления. Предложенная схема декорпорации, синхронизированная с этапами дозиметрического обследования, позволяет снизить количество инъекций пентацина, не уменьшая дозиметрический выигрыш. В зависимости уровней поступления рекомендованы оптимальные дозировки пентацина, способы и кратность введения, определены критерии для проведения дополнительных курсов декорпорации. Для этого:

1.1 Был выполнен обзор всех существующих на текущий момент моделей поведения плутония в организме в присутствии хелатов; для выполнения дальнейших теоретических расчетов была выбрана модель *K. Konzen et al. 2016*.

1.2 Была выполнена валидация модели на четырех случаях с разными типами поступления (три раневых и один ингаляционный) и разными схемами декорпорации при помощи пентацина. Проверка согласия фактических данных расчетным показала, что модель *K. Konzen et al.* способна описывать динамику выведения плутония при разных схемах проведения декорпорации.

1.3 Выполнены теоретические расчеты для разработки оптимальной схемы декорпорации на основании модели *K. Konzen et al.* Получено, что эффективность пяти- и трехкратного введения пентацина (количество инъекций, выполненных за неделю лечения) в 1,2-2 раза выше, чем однократного. Проведение дополнительного курса декорпорации позволяет вывести дополнительно около 0,3-0,5% от поступившего количества плутония. На основании расчетов предложена схема декорпорации, которая включает основной курс, выполняемый в течение месяца после поступления, и дополнительный курс (по три инъекции последовательно на 14, 18 и 22 неделе после поступления). Теоретические расчеты показывают, что такой пролонгированный курс позволяет снизить дозы на печень, ККП и КKM на 40-60% в зависимости от пути поступления.

2. Эффективность дополнительных курсов декорпорации показана на примере случая раневого поступления. Для пострадавшего работника был выполнен пролонгированный курс декорпорации при помощи пентацина: основной курс проводился в течение 11 недель; затем было проведено еще два дополнительных курса декорпорации – первый через 100 дней после окончания основного курса и второй – более чем через год после окончания основного курса. В дни введения пентацина скорость экскреции плутония увеличивалась от 4 до 315 раз относительно естественных уровней. Всего за два дополнительных курса (7 инъекций) было выведено более 2% от поступившей в кровь активности, за время основного курса (59 инъекций в течение 11 недель) – около 40%. Полный дозиметрический выигрыш (снижение ОЭД) составил в данном случае почти 60%.

3. Результаты данного исследования, в том числе рекомендации по оптимальной дозировке, кратности и длительности курса декорпорации в зависимости от уровней поступления, вошли в МР ФМБА 17.065-2018 «Выполнение эффективного курса комплекснотерапии при остром поступлении актинидов в организм». Данные методические рекомендации разработаны для использования специалистами служб радиационной безопасности предприятий Госкорпорации «Росатом», лабораторий дозиметрии внутреннего облучения и специализированных медицинских учреждений ФМБА России и предназначены для выполнения оптимального курса декорпорации и индивидуального дозиметрического сопровождения при проведении мероприятий по декорпорации актинидов [139].

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ, СОКРАЩЕНИЙ

АМАД	Медианный по активности аэродинамический диаметр частиц аэрозолей
ДТПА	Диэтилентриаминпентауксусная кислота
Са-ДТПА	Кальций тринатриевая соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты
Zn-ДТПА	Цинк тринатриевая соль диэтилентриаминпентауксусной кислоты
ИДК	Индивидуальный дозиметрический контроль
МКРЗ	Международная комиссия по радиологической защите
МОКС-соединения	Соединения, содержащие несколько видов оксидов делящихся материалов
МТ	Мягкие ткани
НКРЗ США	Национальный совет по радиационной защите и измерениям США
ОЭД	Ожидаемая эффективная доза внутреннего облучения
СИЧ	Спектрометр (счетчик) излучения человека
ЭД _{год}	Величина годовой эффективной дозы
ЮУрИБФ	Южно-Уральский институт биофизики

СПИСОК ТЕРМИНОВ И ОПРЕДЕЛЕНИЙ

активность: Мера радиоактивности какого-либо количества радионуклида находящегося в данном энергетическом состоянии в данный момент времени.

авария радиационная: Потеря управления источником ионизирующего излучения, вызванная неисправностью оборудования, неправильными действиями работников (персонала), стихийными бедствиями или иными причинами, которая могла привести или привела к облучению людей выше установленных норм или радиоактивному загрязнению окружающей среды (НРБ 99/2009).

поступление: Явление или процесс попадания радионуклидов в организм путем ингаляции, перорально или через кожу или активность, поступившая в организм в результате этого явления или процесса.

доза эффективная: Величина, используемая как мера риска возникновения отдалённых последствий облучения всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учётом их радиочувствительности.

ингаляционное поступление: Активность радионуклида, поступившего в организм через органы дыхания с воздухом.

неотложная хелатотерапия: Лечение, начатое незамедлительно, в течение суток после инцидента.

отложенная хелатотерапия: Лечение, начатое более, чем через сутки после инцидента.

поступление: Явление или процесс попадания радионуклидов в организм путем ингаляции, перорально или через кожу или активность, поступившая в организм в результате этого явления или процесса.

раневое поступление: Процесс попадания радионуклидов в организм через поврежденные кожные покровы.

эффективное поступление: Поступление радионуклида в жидкости организма, которое не подвергается мерам по ускорению выведения радионуклида и формирующее дозовую нагрузку на органы и ткани.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Третьяков, Ф. Д. Характеристика радиационной обстановки на плутониевом производстве ПО «Маяк» в разные периоды его деятельности / Ф. Д. Третьяков // Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия : сборник трудов / ФМБА России, ФГУП ЮУрИБФ. Том Часть I. – Озерск: б.и., 2009. – 236 с.
2. Третьяков, Ф. Д. Характеристика радиационной обстановки на первом радиохимическом заводе ПО «Маяк» / Ф. Д. Третьяков, С. А. Романов // Источники и эффекты облучения работников ПО «Маяк» и населения, проживающего в зоне влияния предприятия : сборник трудов / ФМБА России, ФГУП ЮУрИБФ. Том Часть II. – Челябинск: Челябинский дом печати, 2010. – 212 с.
3. Панфилов, А. П. Исторические аспекты создания и развития основных объектов атомной отрасли страны. Радиационное воздействие на персонал в разные периоды времени / А.П. Панфилов // АНРИ. – 2020. – № 3 (102). – С. 3-25. – DOI: 10.37414/2075-1338-2020-102-3-3-25.
4. Соколова, А. Б. Современное состояние системы дозиметрического сопровождения случаев острого поступления актинидов у работников ПО «Маяк» / А. Б. Соколова, А. В. Ефимов // Вопросы радиационной безопасности. – 2018. – № 3. – С. 56-65.
5. Щадилов, А. Е. Контроль поступления актинидов в организм персонала ПО "Маяк" через повреждённые покровы кожи / А. Е. Щадилов // Источники и эффекты облучения работников ПО "Маяк" и населения, проживающего в зоне влияния предприятия : сборник трудов / ФМБА России, ФГУП ЮУрИБФ. Том Часть I. – Озерск, 2009. – С. 101-133.
6. Маслюк, А. И. Особенности формирования доз внутреннего облучения персонала плутониевого производства Сибирского химического комбината / А. И. Маслюк, И. М. Богданов, П. Д. Симоненко // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – № 4 (2). – С. 124-127.

7. Инструкция по оказанию доврачебной помощи пострадавшим в случае загрязнений повреждений кожи плутонием / А. Г. Бажин, Г. С. Мороз, В. А. Шевкунов, А. Н. Негров. – Утверждена Филиалом №1 ИБФ Минздрава СССР 12.12.1981. – Инв. № 1576. – 5 с.
8. Шевкунов, В. А. Методические рекомендации: оказание специализированной медицинской помощи при микротравмах, загрязненных плутонием / В. А. Шевкунов, А. Г. Бажин, А. П. Беляев. – Утверждены 3 ГУ при Минздраве СССР 17.03.1987. – 6 с.
9. Выявление, учет и медицинское наблюдение за носителями плутония (ИМУ-88) : методические указания / под ред. Э. Р. Любчанского, В. Ф. Хохрякова. – М., 1987. – 101 с.
10. МУ 2.6.1.027-09. Организация обследований работников, подвергшихся облучению в результате поступления изотопов плутония и америция-241 через поврежденные покровы кожи : методические указания. – 2009.
11. МУ ФМБА 09.42-2011. Действия персонала органов и учреждений ФМБА России и предприятий Госкорпорации «Росатом» (ФГУП «ПО «Маяк», ОАО «СХК», ФГУП «ГХК») при поступлении изотопов плутония и америция-241 в организм работников через повреждённые кожные покровы на ранней фазе аварии (инцидента) : методические указания. – 2011.
12. МУ 2.6.1.034-2014. Порядок взаимодействия предприятий Госкорпорации «Росатом» и органов и организаций ФМБА России при нестандартном (раневом) и аварийном ингаляционном поступлении изотопов плутония и америция-241 : методические указания. – 2014.
13. Организация санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при радиационных авариях : рук. : для системы послевуз. проф. образования врачей / Федер. гос. унитар. предприятие "Гос. науч. центр - Ин-т биофизики" Федер. мед.-биол. агентства, Федер. гос. учреждение "Всерос. центр медицины катастроф "Защита" Росздрава" ; [Аветисов Г. М. и др.]. – Москва : ВЦМК "Защита", 2005. – 522 с.

14. Руководство по организации санитарно-гигиенических и лечебно-профилактических мероприятий при крупномасштабных радиационных авариях / под ред. академика РАМН Л.А. Ильина. – Введено в действие приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации 24.01.2000 г. N 20. – М.: ВЦМК «Защита», 2000.
15. Инструкция по применению пентацина (Pentatinium). – Утверждена Начальником Управления по внедрению новых лекарственных средств и медицинской техники МЗ СССР 7 апреля 1972.
16. Безопасное обращение с плутонием и его хранение. / Международное агентство по атомной энергии // Серия по Безопасности № 9. – М.: ЦНИИАТОМИНФОРМ, 2000. – 123 с.
17. Общие процедуры медицинского реагирования при ядерной или радиологической аварийной ситуации / МАГАТЭ // Серия «Аварийная готовность и реагирование». – Вена, 2009. – 343 с.
18. Medical Management of Persons Internally Contaminated with Radionuclides in a Nuclear or Radiological Emergency / IAEA // Series EPR-Internal Contamination. – Vienna, 2018. – 116 p.
19. NCRP REPORT No. 161 I, Management of persons contaminated with radionuclides / National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda (MD). – 2008.
20. NCRP REPORT No. 156, Development of a Biokinetic Model for Radionuclide-Contaminated Wounds and Procedures for Their Assessment, Dosimetry and Treatment / National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda (MD). – 2006.
21. Breitenstein, B. D. The medical management of unintentional radionuclide intakes / B. D. Breitenstein // Radiation Protection Dosimetry. – 2003. – V. 105 (1-4). – P. 495-497.
22. Gerber, G. B. Guidebook for the Treatment of Accidental Internal Radionuclide Contamination of Workers (joint publication for the Commission of the European Communities Directorate-General for Science, Research and Development,

- Radiation Protection Program, and the US Department of Energy) / G. B. Gerber, R. G. Thomas // *Radiation Protection Dosimetry*. – 1992. – V 41 (1). – P. 27-36.
23. Ильин, Л. А. Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ / Л. А. Ильин. – М.: Атомиздат, 1977. – 256 с.
 24. USTUR whole body case 0269: demonstrating effectiveness of I.V. Ca-DTPA for Pu / A. C. James, L. B. Sasser, D. B. Stuit [et al.] // *Radiation Protection Dosimetry*. – 2007. – V. 127 (1-4). – P. 449-455.
 25. Carbaugh, E. H. Medical and health physics management of a plutonium wound / E. H. Carbaugh, W. A. Decker, M. J. Swint // *Radiation Protection Dosimetry*. – 1989. – V. 26 (1). – P. 345-349.
 26. Modelling of bioassay data from a Pu wound treated by repeated DTPA perfusions: biokinetics and dosimetric approaches / P. Fritsch, L. Grappin, A. M. Guillermin [et al.] // *Radiation Protection Dosimetry* – 2007. – V 127 (1-4). – P. 120-124.
 27. Дятлова, Н. М. Комплексоны и комплексонаты металлов / Н. М. Дятлова, В. Я. Темкина, К. И. Попов. – М: Химия, 1988. – 544 с.
 28. К вопросу об использовании лекарственных форм пентацина и цинкацина / В. Ю. Ковтун, В. Д. Гладких, Ю. А. Давидович [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. – 2015. – Т. 60 (1). – С. 45-53.
 29. Зеленин, К. Н. Комплексоны в медицине / К.Н. Зеленин // *Соросовский образовательный журнал*. – 2001. – Т. 7. – № 1. – С. 45-50.
 30. Reconsidering current decorporation strategies after incorporation of radionuclides / A. Rump, D. Strickilin, A. Lamkowsski [et al.] // *Health Physics*. – 2016. – V. 111 (2). – P. 204-211.
 31. Singh, V. K. Medical countermeasures for radiation exposure and related injuries: characterization of medicines, FDA-approval status and inclusion into the strategic national stockpile / V. K. Singh, P. L. P. Romaine, T. M. Seed // *Health Physics*. – 2015. – V. 108 (6). – P. 607-630.
 32. Пат. 2051682 Российская Федерация, МПК А 61 К 33/30. Способ профилактики поражения плутонием-239 в ранние сроки / Сохранич А. Л.,

- Каби́рова Н. Р., Любча́нский Э. Р.; заявитель и патентообладатель Филиал № 1 Института биофизики. – N 4388925/14; заявл. 25.01.1988; опубл. 10.01.1996.
33. Пат. 2026066 Российская Федерация, МПК А 61 К 9/12, МПК А 61 К 33/00 Способ выведения из организма плутония-239, поступившего через легкие / Сохранич А. Л., Любчанский Э. Р.; заявитель и патентообладатель Филиал № 1 Института биофизики. – N 4826222/14; заявл. 15.05.1990; опубл. 09.01.1995.
 34. Volf, V. Optimisation and status of chelation therapy / V. Volf // Radiation Protection Dosimetry. – 1989. – V. 26 (1/4). – P. 331-335.
 35. Smith, V. H. Therapeutic removal of internally deposited transuranium elements / V. H. Smith // Health Physics. – 1972. – V. 22 (6). – P. 765-778.
 36. Review of actinide decorporation with chelating agents / E. Ansoborlo, B. Amekraz, C. Moulin [et al.] // C.R. Chimie. – 2007. – V. 10. – P. 1010-1019.
 37. Durbin, P. W. Lauriston S. Taylor Lecture: The Quest for Therapeutic Actinide Chelators / P.W. Durbin // Health Physics. – 2008. – V. 95 (5). – P. 465–492.
 38. Плотникова, Л. А. Влияние пентацина и тетоксацина на ускорение выведения плутония из организма человека / Л. А. Плотникова, Г. Д. Байсоголов, В. Н. Дощенко // Бюллетень радиационной медицины. – 1962. – № 3. – С. 123-129.
 39. Плотникова, Л. А. Действие Na_3Ca -ДТПА (пентацина) на выведение плутония-239 из организма человека / Л. А. Плотникова, Г. Д. Байсоголов // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 1964. – Т. 9. – № 1. – С. 49-52.
 40. Применение ингаляций пентацина в диагностических и лечебных целях при поступлении плутония / Л. А. Плотникова, Э. Р. Любчанский, Н. Д. Окладникова [и др.] // Бюллетень радиационной медицины. – 1980. – № 2. – С. 23-28.

41. Любчанский, Э. Р. Метаболизм и биологическое действие трансурановых элементов в условиях комплексотерапии и применения производных урацила. (Заключительный отчет) / Э. Р. Любчанский. – Москва, 1985.
42. Treatment of actinide exposure: a review of Ca-DTPA injections inside CEA-COGEMA plants / L. Grappin, P. Berard, F. Menetrier [et al.] // Radiation Protection Dosimetry. – 2007. – V. 127 (1-4). – P. 435-439.
43. Chelators as Antidotes of Metal Toxicity: Therapeutic and Experimental Aspects / M. Blanus, V. M. Varnai, M. Piasek, K. Kostial // Current Medicinal Chemistry. – 2005. – V. 12 (23). – P. 2771-2794.
44. Соколова, А. Б. Эффективность неотложной хелатотерапии для работников ПО «Маяк» в случае поступления актинидов через поврежденные покровы кожи / А. Б. Соколова, А. В. Ефимов // Вопросы радиационной безопасности. – 2019. – № 3. – С. 74-82.
45. Соколова, А. Б. Декорпорация плутония: эффективность отложенной хелатотерапии в случаях острого поступления через поврежденные покровы кожи у работников ПО «Маяк» / А. Б. Соколова, А. В. Ефимов // Вопросы радиационной безопасности. – 2021. – № 2. – С. 70-80.
46. Estimation of skeletal plutonium levels based on DTPA-induced radionuclide excretion in feces: possible application to man / M. H. Bhattacharyya, R. A. Guilmette, D. P. Peterson [et al.] // Health Physics. – 1978. – V. 34. – P. 549-555.
47. Incorporation of ^{241}Am : effectiveness of late DTPA chelation therapy / H. D. Roedler, D. Nobke, L. Ohlenschlager [et al.] // Radiation Protection Dosimetry. – 1989. – V. 26 (1/4). – P. 377-379.
48. Прогнозные оценки метаболизма и канцерогенного действия альфа-излучателей ($^{234,235}\text{U}$, ^{237}Np , ^{239}Pu , ^{241}Am) в легких и скелете человека: обобщение экспериментальных данных, полученных на различных биологических моделях / Э. Р. Любчанский, О. В. Кузьменко, С. В. Осовец, С. Н. Соколова ; научные редакторы: М. Ф. Киселев, С. А. Романов. –

- Челябинск: Челябинский Дом печати, 2011. – 304 с. – ISBN 978-5-87184-525-7.
49. Bhattacharyya, M. H. Action of DTPA on Hepatic Plutonium. I. Quantitation of the DTPA-Induced Biliary Excretion of Plutonium in the Rat / M. H. Bhattacharyya, D. P. Peterson, A. Lindeinbaum // Radiation Research. – 1978. – V. 74. – P. 179-185.
 50. Bhattacharyya, M. H. Action of DTPA on Hepatic Plutonium. III. Evidence for a Direct Chelation Mechanism for DTPA-Induced Excretion of Monomeric Plutonium into Rat Bile / M. H. Bhattacharyya, D. P. Peterson // Radiation Research. – 1979. – V. 80. – P. 108-115.
 51. Development of decorporation agents for the actinides / P. W. Durbin, B. Kullgren, J. Xu, K. N. Raymond // Radiation Protection Dosimetry. – 1998. – V. 79 (1-4). – P. 433-443.
 52. Guilmette, R. A. Interaction of Pu and Am with bone mineral in vitro / R. A. Guilmette, P. S. Lindhorst, L. L. Hanlon // Radiation Protection Dosimetry. – 1998. – V. 79 (1-4). – P. 453-458.
 53. In Vitro and In Vivo Assessment of Plutonium Speciation and Decorporation in Blood and Target Retention Tissues after a Systemic Contamination followed by an Early Treatment with DTPA / A. L. Serandour, O. Gremy, M. Frechou [et al.] // Radiation Research. – 2008. – V. 170. – P. 208-215.
 54. The metabolism of compounds of plutonium and other actinides // ICRP Publication 19. – Oxford: Pergamon Press, 1972. – 59 p.
 55. Cohen, N. Chelation of ^{241}Am from the liver and skeleton of adult baboon / N. Cohen, R. A. Guilmette, M. E. Wrenn // Radiation Research. – 1974. – V. 58. – P. 439-447.
 56. Taylor, D. M. Interactions between transuranium elements and the components of cells and tissues / D. M. Taylor // Health Physics. – 1972. – V. 22. – P. 575-581.
 57. Decorporation of Pu/Am Actinides by chelation therapy: new arguments in favor of an intracellular component of DTPA action / O. Gremy, D. Laurent, S. Coudert [et al.] // Radiation Research. – 2016. – V. 185. – P. 568-579.

58. A mathematical model for estimation of plutonium in the human body from urine data influenced by DTPA therapy / R. M. Hall, G. A. Poda, R. R. Fleming, J. A. Smith // Health Physics. – 1978. – V. 34. – P. 419-431.
59. Seidel, A. Removal of Internally Deposited Transuranium Elements by Zn-DTPA / A. Seidel, V. Volf // Health Physics. – 1972. – V. 22 (June). – P. 779-783.
60. Беляев, Ю. А. Эффективность диэтилентриаминпентауксусной кислоты (ДТПА) при интратрахеальном введении плутония / Ю. А. Беляев, В. К. Лемберг // Распределение, биологическое действие, ускорение выведения радиоактивных изотопов : сборник работ / Под ред. проф. Ю. И. Москалева. – Москва: Медицина, 1964. – С. 343-347.
61. Любчанский, Э. Р. Применение $\text{Na}_3\text{CaДТПА}$ (пентацина) для удаления Pu^{239} из организма крыс при ингаляционном поражении / Э. Р. Любчанский // Медицинская радиология. – 1965. – № 1. – С. 45-49.
62. Любчанский, Э. Р. Экспериментальная терапия при поступлении плутония в организм животных и уровни его накопления в организме человека. (Заключительный отчет) / Э. Р. Любчанский. – Инв. № 1571. – М., 1981.
63. Influence of inhaled Ca-DTPA on the long-term effects of inhaled Pu nitrate / J. E. Ballou, G. E. Dagle, K. E. McDonald, R. L. Buschbom // Health Physics. – 1977. – V. 32 (June). – P. 479-487.
64. Foreman, H. The effect of diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) on acceleration of excretion of actinide elements / H. Foreman // Health Physics. – 1962. – V. 8. – P. 735-737.
65. Decorporation from Beagles of a Mixture of Monomeric and Particulate Plutonium Using Ca-DTPA and Zn-DTPA: Dependence upon Frequency of Administration / R. D. Lloyd, J. J. Boseman, G. N. Taylor [et al.] // Health Physics. – 1978. – V. 35. – P. 217-227.
66. Lloyd, R. D. ^{241}Am Removal by DTPA vs. Occurrence of Skeletal Malignancy / R. D. Lloyd, G. N. Taylor, C. W. Mays // Health Physics. – 1998. – V. 75 (6). – P. 640-645.

67. Griffiths, N. M. Comparison of Local and Systemic DTPA Treatment Efficacy According to Actinide Physicochemical Properties Following Lung or Wound Contamination in the Rat / N. M. Griffiths, A. Van der Meeren, O. Grémy // *Front. Pharmacol.* – 2021. – V. 12. – P. 1-13. – DOI 10.3389/fphar.2021.635792.
68. Любчанский, Э. Р. Определение содержания плутония в организме работников плутониевых производств на базе санаториев «Южное взморье» и «Горный» с применением ингаляций пентацина. (Отчет по комплексным программам) / Э. Р. Любчанский. – Инв. №1331. – М., 1978.
69. Эффективность неотложной ДТПА терапии при поступлении плутония через кожу / В. Ф. Хохряков, А. П. Беляев, Т. И. Кудрявцева [и др.] // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* – 2001. – Т. 46. – № 5. – С. 56-60.
70. Successful DTPA therapy in the case of ^{239}Pu penetration via injured skin exposed to nitric acid / V. F. Khokhryakov, A. P. Belyaev, T. I. Kudryavtseva [et al.] // *Radiation Protection Dosimetry.* – 2003. – V. 105 (1-4). – P. 499-502.
71. Определение скелетного и системного содержания плутония и нептуния в организме человека при аварийном поступлении их растворимых и относительно растворимых соединений / Г. В. Халтурин, Э. Р. Любчанский, Л. А. Плотникова [и др.] // *Вопросы радиационной безопасности.* – 2003. – С. 71-77.
72. Long-term removal of ^{241}Am using Ca-DTPA / J. C. Rosen, D. Gur, S. F. Pan [et al.] // *Health Physics.* – 1980. – V. 39. – P. 601-609.
73. Case study: three acute ^{241}Am inhalation exposures with DTPA therapy / E. H. Carbaugh, T. P. Lynch, C. N. Cannon, L. L. Lewis // *Health Phys.* – 2010. – V. 99 (4). – P. 539-546.
74. Breitenstein, B. D. 1976 Hanford Americium Exposure Incident: Medical Management and Chelation Therapy / B. D. Breitenstein // *Health Physics.* – 1983. – V. 45 (4). – P. 855-866.

75. Effectiveness of early DTPA treatments in two types of plutonium exposures in humans / C. R. Lagerquist, S. E. Hammond, E. A. Putzier, C. W. Piltingsrud // Health Physics. – 1965. – V. 11. – P. 1177-1180.
76. Jech, J. J. Interpretation of human urinary excretion of plutonium for cases treated with DTPA / J. J. Jech, B. V. Anderse, K. R. Heid // Health Physics. – 1972. – V. 22. – P. 787-792.
77. Treatment for actinide-bearing industrial dusts and aerosols / G. N. Stradling, D. M. Taylor, M-H. Henge-Napoli [et al.] // Radiation Protection Dosimetry. – 2000. – V. 87 (1). – P. 41-50.
78. Three Plutonium Chelation Cases At Los Alamos National Laboratory / L. Bertelli, T. L. Waters, G. Miller [et al.] // Health Physics. – 2010. – V. 99 (4). – P. 532-538.
79. Gremy, O. Interpretation of Enhanced Fecal and Urinary Plutonium Excretion Data under a 2-year Regular DTPA Treatment Started Months after Intake / O. Gremy, N. Blanchin, L. Miccoli. // Health Physics. – 2021. – V. 121 (5). – P. 494-505.
80. Нормы радиационной безопасности (НРБ-99/2009): Санитарные правила и нормативы СанПиН 2.6.1.2523-09. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. – 2009. – 100 с.
81. Decorporation treatment – medical overview / R. Wood, C. Sharp, P. Gourmelon [et al.] // Radiation Protection Dosimetry. – 2000. – V. 87 (1). – P. 51-57.
82. Dose coefficients for intakes of radionuclides via contaminated wounds / R. E. Toohey, L. Bertelli, S. L. Sugarman [et al.] // Health Physics. – 2011. – V. 100 (5). – P. 508-514.
83. Carbaugh, E. H. Field and Bioassay Indicators for Internal Dose Intervention Therapy / E. H. Carbaugh // Health Physics. – 2007. – V. 92 (5). – P. S123-S126.
84. dos Reis, A. A. Evaluation of reference urinary excretion concentrations of selected radionuclides corresponding to clinical decision guides for application in radiological in nuclear emergencies / A. A. dos Reis, L. Bertelli, W.O. Sousa // Radiation Protection Dosimetry. – 2017. – V. 175 (1). – P. 134-148.

85. Some considerations for chelation treatment and surgical excision following incorporation of plutonium in wounds / D. Poudel, L. Bertelli, J. A. Klumpp, T. L. Waters // Health Physics. – 2018. – V. 114 (3). – P. 307-318.
86. Reducing the Cancer Risk of ^{239}Pu by Chelation Therapy / C. W. Jones, C. W. Mays, G. N. Taylor [et al.] // Radiation Research. – 1986. – V. 107. – P. 296-306.
87. Harrison, J. D. Experimental Studies of the Use of DTPA and Other Agents to Limit the Systemic Burden of Plutonium after Wound Contamination / J. D. Harrison, A. J. David // Radiation Research. – 1979. – V. 77. – P. 534-546.
88. DTPA Treatment of Wound Contamination in Rats with Americium: Evaluation of Urinary Profiles Using STATBIODIS Shows Importance of Prompt Administration / S. Lamart, A. Van der Meeren, S. Coudert [et al.] // Health Physics. – 2021. – V. 120 (6). – P. 600-617.
89. Taylor, D. M. Treatment of Human Contamination with Plutonium Andamericium: Would Orally Administered Ca- or Zn-DTPA Be Effective? / D. M. Taylor, S. A. Hodgson, N. Stradling // Radiation Protection Dosimetry. – 2007. – V. 127 (1-4). – P. 469-471.
90. Разработка системы контроля поступления актинидов в организм персонала через поврежденные кожные покровы (Заключительный отчет по контракту №11.317.06.0. Шифр «Раны»). – Озерск, 2009.
91. Konzen, K. Development of the Plutonium-DTPA biokinetic model / K. Konzen, R. Brey // Health Physics. – 2015. – V. 108 (6). – P. 565-573.
92. Konzen, K. Plutonium-DTPA model application with USTUR cases 0269 / K. Konzen, R. Brey, S. Miller // Health Physics. – 2016. – V. 110 (1). – P. 59-65.
93. Planas-Bohne, F. Dependence of DTPA-toxicity on the treatment schedule / F. Planas-Bohne, H. Ebel // Health Physics. – 1975. – V. 29. – P. 103-106.
94. Плотникова, Л. А. Влияние пентацина и тетоксацина на ускорение выведения плутония из организма человека (Сообщение II) / Л. А. Плотникова, Г. Д. Байсоголов // Бюллетень радиационной медицины. – 1963. – № 1-а. – С. 83-86.

95. Limits for intakes of radionuclides by workers // ICRP Publication 30 (Part I). Ann. ICRP 2 (3-4). – Oxford: Pergamon press, 1978. – 133 p.
96. Human respiratory tract model for radiological protection // ICRP Publication 66. Ann ICRP 24 (1-3). – Oxford: Pergamon press, 1994. – 492 p.
97. Dose coefficients for intakes of radionuclides by workers // ICRP Publication 68. Ann. ICRP 24 (4). – Oxford: Pergamon press, 1994. – 124 p.
98. Structure of a single model to describe plutonium and americium decorporation by DTPA treatments / P. Fritsch, A. L. Serandour, O. Gremy [et al.] // Health Physics. – 2010. – V. 99 (4). – P. 553-559.
99. Simplified Structure of a New Model to Describe Urinary Excretion of Plutonium after Systemic, Liver or Pulmonary Contamination of Rats Associated with CaDTPA Treatments / P. Fritsch, A. L. Serandour, O. Gremy [et al.] // Radiation Research. – 2009. – V. 171. – P. 674-686.
100. LaBone, T. R. Evaluation of Intakes of Transuranics Influences by Chelation Therapy / T.R. LaBone // Internal Radiation Dosimetry. – 1994.
101. Bailey, B. R. An analysis of a puncture wound case with medical intervention / B. R. Bailey, K. F. Eckerman, L. W. Townsend // Radiation Protection Dosimetry. – 2003. – V. 105. – P. 509-512.
102. Durbin, P.W. Predicting the kinetics of chelating agents in man from animal data / P. W. Durbin, C. T. Schmidt // Health Physics. – 1989. – V. 57. – P. 165-174.
103. The retention of ^{14}C -DTPA in human volunteers after inhalation or intravenous injection / J. W. Stather, H. Smith, M. R. Bailey [et al.] // Health Physics. – 1983. – V. 44 (1). – P. 45-52.
104. Biokinetic modeling of DTPA decorporation therapy: the CONRAD approach / B. Breustedt, E. Blanchardon, P. Berard [et al.] // Radiation Protection Dosimetry. – 2009. – V. 134. – P. 38-48.
105. The CONRAD approach to biokinetic modeling of DTPA decorporation therapy / B. Breustedt, E. Blanchardon, P. Berard [et al.] // Health Physics. – 2010. – V. 99 (4). – P. 547-552.

106. Interpretation of urinary excretion data from plutonium wound cases treated with DTPA: application of different models and approach / D. Poudel, L. Bertelli, J. A. Klumpp, T. L. Waters // Health Physics. – 2017. – V. 113 (1). – P. 30-40.
107. Schadilov, A. E. A case of wound intake of plutonium isotopes and ^{241}Am in a human: application and improvement of the NCRP wound model / A. E. Schadilov, M. V. Belosokhov, E. S. Levina // Health Physics. – 2010. – V. 99 (4). – P. 560-567.
108. A method for tracking a case under chelation using urinary excretion measurements / L. Bertelli, D. Poudel, J. Klumpp, T. Waters // BIO Web of Conferences. – 2019. – V. 14. – Article: 02005.
109. Improved Modeling of Plutonium-DTPA Decorporation / S. Dumit, M. Avtandilashvili, D. J. Strom [et al.] // Radiation Research. – 2019. – V. 191. – P. 201-210.
110. Validation of a System of models for plutonium decorporation therapy / S. Dumit, M. Avtandilashvili, S. L. McComish [et al.] // Radiation and Environmental Biophysics. – 2019. – V. 58. – P. 227-235.
111. Chelation Modeling: The Use of Ad Hoc Models and Approaches to Overcome a Dose Assessment Challenge / S. Dumit, L. Bertelli, J. A. Klumpp [et al.] // Health Physics. – 2020. – V. 118 (2). – P. 193-205.
112. Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides. Part II Ingestion dose coefficient // ICRP Publication 67. Ann ICRP 23 (3-4). – Oxford: Pergamon press, 1993. – 164 p.
113. Mayak Worker Study: an improved biokinetic model for reconstructing doses from internally deposited plutonium / R. W. Leggett, K. F. Eckerman, V. F. Khokhryakov [et al.] // Radiation Research. – 2005. – V. 164. – P. 111-122.
114. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals // ICRP Publication 53. Ann ICRP 18 (1-4). – Oxford: Pergamon press, 1987. – 22 p.
115. МУ 2.6.1.026-09. Методика расчета доз облучения персонала, обусловленных поступлением изотопов плутония и америция-241 через

- поврежденные кожные покровы: методические указания. – М.: Федеральное медико-биологическое агентство России, 2009.
116. Konzen, K. Proposed modification to the plutonium systemic model / K. Konzen, S. Miller, R. Brey // Health Physics. – 2015. – V. 109 (1). – P. 307-318.
 117. Improved modeling of plutonium-DTPA decorporation / S. Dumit, M. Avtandilashvili, D. J. Strom [et al.] // Radiation Research. – 2019. – V. 191. – P. 201-210.
 118. МУ 2.6.5.029-2016. Индивидуальный дозиметрический контроль при раневом поступлении плутония и америция. Общие требования: методические указания. – М.: Федеральное медико-биологическое агентство России, 2016.
 119. Методика выполнения измерений МВИ 40090.5Н304. Методика выполнения измерения активности изотопов плутония, америция, урана и тория в биосубстратах на спектрометре альфа излучения «ORTEC OSTETE PCTM». – 2005.
 120. Методика выполнения измерений МВИ 40090.4В337. Америций-241. Определение активности в легких методом измерения на установке СИЧ 7.5. – 2004.
 121. Методика выполнения измерений МВИ 40090.8Н642. Гамма-спектрометрический метод выполнения измерений активности америция-241 и плутония-239 при их взаимном присутствии в поврежденной коже человека. – 2008.
 122. Нормирование радиационного воздействия ²³⁹Pu при поступлении через поврежденные кожные покровы / М. Э. Сокольников, Е. К. Василенко, А. М. Юркин [и др.] // Радиация и риск. – 2016. – Т. 25. – № 2. – С. 109-118.
 123. Motulsky, H. J. Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting / H. J. Motulsky, A. Christopoulos. – San Diego CA: GraphPad Software Inc., 2003. – 351 p.

124. Кобзарь, А. И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. / А. И. Кобзарь. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. – 816 с. – ISBN 5-9221-0707-0.
125. Forecasting the in vivo behavior of radiocontaminants of unknown physicochemical properties using a simple in vitro test / N. M. Griffiths, S. Coudert, A. Moureau [et al.] // Health Physics. – 2016. – V. 111 (2). – P.93-99.
126. Second-order Kinetics of DTPA and Plutonium in Rat Plasma / G. Miller, D. Poudel, J. A. Klumpp [et al.] // Radiation Research. – 2017. – V. 189 (1). – P. 64-67.
127. Actinide handling after wound entry with local or systemic decorporation therapy in the rat / N. M. Griffiths, S. Coudert, D. Renault [et al.] // Internal Journal of Radiation Biology. – 2014. – V. 90 (11). – P. 989-995.
128. Dependency of Chelation Efficacy upon Time after First DTPA Injection / R. D. Lloyd, G. N. Taylor, C. W. Mays [et al.] // Radiation Research. – 1979. – V. 78. – P. 448-454.
129. Радиобиология инкорпорированных радионуклидов / В. С. Калистратова, И. К. Беляев, Е. С. Жорова [и др.]; под ред. В. С. Калистратовой. – М.: Издательство ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2012. – 464 с.
130. Кошурникова, Н. А. Влияние профилактического вдыхания пентацина на отдаленные последствия ингаляции Pu^{239} / Н. А. Кошурникова, Э. Р. Любчанский // Медицинская радиология. – 1969. – № 9. – С. 29-34.
131. Нереализованные возможности и нерешённые проблемы комплексотерапии поражений радиоактивными веществами / И. К. Беляев, Е. С. Жорова, И. М. Парфенова, Г. С. Тищенко // Проблемы химической защиты и репарации при радиационных воздействиях: Тезисы докл. междунар. конф. (Дубна, 30-31 мая 2018 г.). – Дубна: ОИЯИ, 2018. – 181 с.
132. Decorporation Approach Following Rat Lung Contamination with a Moderately Soluble Compound of Plutonium Using Local and Systemic Ca-DTPA Combined

- Chelation / O. Gremy, N. Tsapis, S. Bruel [et al.] // Radiation Research. – 2012. – V. 178. – P. 217-223.
133. Preferential Decorporation of Americium by Pulmonary Administration of DTPA Dry Powder after Inhalation of Aged PuO₂ Containing Americium in Rats / O. Gremy, N. Tsapis, Q. Chau [et al.] // Radiation Research. – 2010. – V. 174. – P. 637-644.
 134. Delivery of DTPA through Liposomes as a Good Strategy for Enhancing Plutonium Decorporation Regardless of Treatment Regimen / O. Gremy, L. Miccoli, F. Lelan [et al.] // Radiation Research. – 2018. – V. 189. – P. 477-489.
 135. Miller, S. C. Pharmacological Properties of Orally Available, Amphipathic Polyaminocarboxylic Acid Chelators for Actinide Decorporation / S. C. Miller, X. Wang, B. M. Bowman // Health Physics. – 2010. – V. 99 (3). – P. 408-412.
 136. Functional sorbents for selective capture of plutonium, americium, uranium, and thorium in blood / W. Yantasee, T. Sangvanich, J. A. Creim [et al.] // Health Physics. – 2010. – V. 99 (3). – P. 413-419.
 137. Decorporation of Systemically Distributed Americium by a Novel Orally Administered Diethylenetriaminepentaacetic Acid (DTPA) Formulation in Beagle Dogs / J. P. Wilson, R. R. Cobb, N. W. Dungan [et al.] // Health Physics. – 2015. – V. 108 (3). – P. 308-318.
 138. Клинические исследования по оценке эффективности ускорения выведения плутония при применении пектина «ЗОСТЕРИН-УЛЬТРА»: Отчет о НИР. – М.: ГНЦ – Институт биофизики, 2001.
 139. МР ФМБА 17.065-2018. Выполнение эффективного курса комплекснотерапии при остром поступлении актинидов в организм / А. Б. Соколова, А. В. Ефимов, А. Н. Жданов. – М.: ФМБА России, 2018.